

Aus dem Institut für Geschichte der Medizin der
Freien Universität Berlin
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dr. Hoffmann-Axthelm)

**DIE GESCHICHTE
DER WISSENSCHAFTLICH BEGRÜNDETEN
ORALEN ANTIDIABETIKA**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrich Baacke
aus Potsdam

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Dissertationsdruck

Blasaditsch GmbH • 89 Augsburg 17 • Theodor-Heuß-Platz 3 • Telefon (0821) 51 85 63

Aus dem Institut für Geschichte der Medizin der
Freien Universität Berlin
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dr. Hoffmann-Axthelm)

D I E G E S C H I C H T E
D E R W I S S E N S C H A F T L I C H B E G R Ü N D E T E N
O R A L E N A N T I D I A B E T I K A

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von
Ulrich Baacke
aus Potsdam

Referent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. W. Hoffmann-Axthelm

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Michel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin



Promoviert am: 10.1.1977

Diese Arbeit ist
meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	S. 5
2. Guanidine	S. 7
2.1. Monoguanidine	S. 10
2.2. Diguandine	S. 12
2.3. Biguanide	S. 21
3. Blutzuckersenkende Sulfonamide	S. 32
3.1. Thiodiazolderivate	S. 38
3.2. Sulfonylharnstoffderivate der 1. Generation	S. 43
3.3. Sulfonylharnstoffderivate der 2. Generation	S. 54
3.4. Sulfonamidopyrimidine	S. 60
4. University Group Diabetes Program Study	S. 61
5. Zusammenfassung	S. 63
6. Anmerkungen	S. 65
7. Literaturverzeichnis	S. 67
8. Lebenslauf	S. 87

1. Einleitung

Der Diabetes mellitus stellt eine komplexe endokrine Regulationsstörung dar, die durch einen absoluten bzw. relativen Insulinmangel und ein relatives, in seltenen Fällen auch absolutes Überwiegen hormonaler Insulinantagonisten gekennzeichnet ist. Er ist neben der Fettsucht die häufigste Stoffwechselkrankheit; seine Morbidität ist in den hochindustrialisierten Ländern mit wachsendem Lebensstandard nach wie vor im Ansteigen begriffen. Vor dem 2. Weltkrieg wurde die Diabeteshäufigkeit mit 0,4 - 0,5 %, im Jahre 1960 schon mit 1,5 % der Gesamtbevölkerung angegeben (1). Heute müssen wir die Diabeteshäufigkeit mit rund 2,5 % (2) beziffern, wobei etwa der Hälfte der Betroffenen das Leiden nicht bekannt ist.

Aus diesen Gründen und wegen der häufig auftretenden Frühkomplikationen (z. B. Mikroangiopathia diabetica), stellt der Diabetes mellitus ein ernst zu nehmendes sozialmedizinisches Problem dar, und seine exakte Stoffwechselkompensation und wirtschaftliche Therapie ist von außerordentlicher Wichtigkeit. Obwohl das Insulin sowohl in der Erforschung als auch in der Therapie dieser Stoffwechselstörung im Mittelpunkt steht, ist diese Arbeit den oralen Antidiabetika gewidmet.

Die Entdeckung des Insulins durch Frederick Grant BANTING (1891 - 1941) und Charles Herbert BEST (geb. 1899) unter Mitarbeit John James R. MACLEODS (1876 - 1935) und des Biochemikers James Bertram COLLIP (1892 - 1965) im Jahre 1921 und seine Injektion zu therapeutischen Zwecken leitete eine neue Epoche in der Geschichte des Diabetes mellitus ein. Die bis dahin als unheilbar geltende und sehr häufig qualvoll zum Tode führende Erkrankung konnte nun wirkungsvoll behandelt werden. Die Suche nach oral anwendbaren Antidiabetika ist dennoch niemals ganz aufgegeben worden, und wir können uns Friedrich UMBERS (1871 - 1946) Urteil aus dem Jahre 1925,

"Alle früheren mehr oder weniger erwähnenswerten Bemühungen, auf medikamentösem Wege die Stoffwechsellage beim Diabetiker günstig zu beeinflussen, sind seit der Einführung der Insulinbehandlung hinfällig geworden" (3),

nicht anschließen.

Schon bald nach der klinischen Anwendung des Insulins war man bemüht, die für den Patienten so lästigen Injektionen durch eine angenehmere Applikation des Hormons zu ersetzen. Diese Versuche sind jedoch, dem Eiweißcharakter des Insulins entsprechend, alle gescheitert; so die perorale Insulinbehandlung nach FORNET, die Inhalationsbehandlung nach W. HEUBNER, die perlinguale Insulinzufuhr oder die rektale Applikation. Desto größeres Interesse und Hoffnungen - allerdings nur für wenige Jahre - erweckten daher die Mitte der 20er Jahre bekanntgewordenen Forschungsergebnisse der Breslauer Ärzte ERICH FRANK (1884 - 1957), MARTIN NOTHMANN (geb. 1894) und A. WAGNER (s. S. 13 ff).

Die breite klinische Anwendung der oralen Antidiabetika rund 35 Jahre nach der Entdeckung des Insulins war ein wichtiger Meilenstein in der Therapie und in der Vermeidung der so verhängnisvollen Spätfolgen des Diabetes mellitus. War doch nun endlich ein großer Teil der Diabetiker von den täglichen Insulin-Injektionen unabhängig und dennoch bestmöglich behandelt. Die Erfahrung zeigte aber auch die deutliche Begrenzung im klinischen Einsatz, der im allgemeinen auf den Diabetes des reifen Alters und den vorklinischen Diabetes - falls nicht allein mit Diät einstellbar - begrenzt ist. Die Einhaltung einer entsprechenden Diät ist sowohl bei der Behandlung mit Insulin als auch bei der Therapie mit oralen Antidiabetika von grundlegender Bedeutung.

In der Geschichte der wissenschaftlich begründeten Therapie des Diabetes mellitus ist nach der Entdeckung des Insulins und der oralen Antidiabetika die Einführung der im mg-Bereich wirkenden blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffderivate als dritte große Etappe anzusehen.

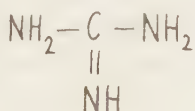
Meine Aufgabe besteht in der Aufzeichnung des Entwicklungsweges der wissenschaftlich begründeten oralen Antidiabetika, welcher nur möglich war aufgrund der Erfolge der Physiologie und Biochemie. Bei der Darlegung dieser Entwicklung bis in die Gegenwart ist es mitunter nicht leicht, den nötigen Abstand und die objektive Beurteilung zu wahren.

2. Guanidine

Im Jahre 1937 schrieb D. MAIER-WEINERTSGRÜN von der Medizinischen Universitätsklinik Prag:

"Das Insulin, das in der Behandlung der Zuckerkrankheit so segensreich wirkt, hat einen großen Nachteil: In wirksamer Weise kann es nur parenteral appliziert werden. Dies bringt, da die Behandlung ja vielfach eine lebenslängliche sein muß, für den Kranken große Unbequemlichkeiten mit sich, und der Mangel eines leichter anwendbaren Antidiabetikums wird fühlbar" (4).

Als diese Erklärung abgegeben wurde, war bereits seit ca. 20 Jahren wissenschaftlich an diesem Problem gearbeitet worden. Die ersten oralen Antidiabetika gehörten zu den Guanidin-Derivaten. Das erste, längere Zeit im klinischen Einsatz sich befindende, später aber wieder verworfene Präparat, war das Synthalin. Es wurde im Jahre 1926 von Erich FRANK und Mitarbeitern in die klinische Behandlung eingeführt. Doch die Grundlagen für diese Arbeiten gehen weiter zurück; sogar schon vor der Entdeckung des Insulins war die blutzuckersenkende Wirkung des Guanidins bekannt: Frank P. UNDERHILL und Norman R. BLATHERWICK konnten im Jahre 1914 an Versuchstieren beobachten, daß nach Parathyreoidektomie neben der Tetanie stets auch eine Hypoglykämie mit Glykogenschwund in der Leber auftrat. Die zeitlich vor der Tetanie aufgetretene Hypoglykämie ließ sich regelmäßig durch Gaben von Glukose beseitigen bzw. verhindern, ohne jedoch die auftretenden Krämpfe zu beeinflussen. Die Ursache dieser Hypoglykämie war zunächst unbekannt. Als erster vermutete der an der Yale Universität in New Haven arbeitende C. K. WATANABE im Jahre 1916, den stets nach der Parathyreoidektomie auftretenden erhöhten Guanidinspiegel im Blut dafür verantwortlich machen zu dürfen. Zur Erhärtung seines Verdachtes unternahm er Tierexperimente. An Kaninchen und später auch an anderen Tieren konnte er mit Hilfe von Guanidininjektionen Hypoglykämien hervorrufen. Somit erbrachte er den Beweis der blutzuckersenkenden Wirkung des Guanidins. Das Guanidin gehört biochemisch zu den Imidoharnstoffen und besitzt folgende Konstitutionsformel:



WATANABES Tierversuche zeigten jedoch, daß die therapeutisch nutzbaren und die toxischen Dosen leider sehr dicht beieinander lagen. Dem Kaninchen 100 mg Guanidin/kg Körpergewicht s. c. injiziert, erbrachte keine Wirkung. Bei 150 mg Guanidin/kg Körpergewicht s. c. injiziert, trat nach einer initialen Hyperglykämie nach ca. 7 Stunden eine leichte bis mittlere Hypoglykämie auf. Die Tiere, bei denen eine Hypoglykämie auftrat, verstarben aber ausnahmslos innerhalb von 24 Stunden. Bei ihnen konnte zwar die Hypoglykämie durch Glukosegaben normalisiert werden, die toxische Wirkung blieb jedoch unbeeinflusst. Erich FRANK, Rudolf STERN (geb. 1895) und Martin NOTHMANN schrieben im Jahre 1921 in einer Arbeit über das Guanidin

"..., daß es bei der Guanidineinwirkung eine dosis efficax bene tolerata nicht zu geben scheint. Die Tiere vertragen eine ziemlich große Giftmenge reaktionslos: Eine kleine Steigerung der Dosis - und mit den ersten Symptomen kann zugleich auch die tödliche Wendung gegeben, der Ausgang zumindestens unberechenbar geworden sein" (5).

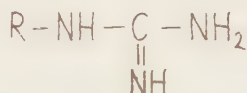
Das Guanidin ist u. a. als neurotoxische Substanz anzusehen, das diesbezüglich unabhängig von den Kohlenhydratvorräten und der Höhe des Blutzuckerspiegels wirkt.

Wegen des dichten Beieinanderliegens der therapeutischen und der toxischen Dosis konnte das Guanidin beim Menschen nicht angewandt werden. Auf der Suche nach einem Präparat, bei dem blutzuckersenkende und schädigende Dosis möglichst weit auseinander liegen und somit beim Menschen anwendbar sind, wurden in der Folgezeit die Derivate des Guanidins untersucht. Diese Arbeiten schienen erfolgreich zu werden, auch aufgrund der im Jahre 1923 von J. B. COLLIP, damals noch in Unkenntnis der chemischen Konstitution, geäußerten Ansicht, daß der wirksame Anteil des Insulins eine Guanidinverbindung sei. Die Arbeitsergebnisse von KUTSCHER und OTORI, die im Pankreasautolysat Guanidinderivate vermuteten, spornten ebenfalls die weitere Forschung auf diesem Gebiet an (6).

Bei der Erforschung der Guanidinderivate machten sich in Deutschland neben E. FRANK, M. NOTHMANN und A. WAGNER besonders verdient Karl Heinrich SLOTTA (geb. 1895), Rudolf TSCHESCHE (geb. 1905), Erich HESSE (geb. 1895), Gert TAUBMANN (geb. 1900) und Helmut REINWEIN (1895 - 1966)

Nicht nur in Deutschland, sondern auch in den anderen führenden Industrienationen beschäftigte man sich mit diesem Problem: In Frankreich waren es vor allem H. SIMMONNET und G. TANRET; in England Fritz BISCHOFF, Melville SAHYUN und Mary Louisa LONG. In den Vereinigten Staaten nahm man sich dieser Probleme erst etwas später an.

Die Untersuchungen ergaben, daß zur Aufrechterhaltung der blutzuckersenkenden Wirkung ein freier Guanidinrest, der nur an einem Stickstoffatom substituiert sein darf, vorhanden sein muß. Somit liegt allen hypoglykämisierenden Guanidinderivaten folgende Konstitutionsformel zugrunde:



Die blutzuckersenkenden Guanidinderivate können in 3 Gruppen eingeteilt werden:

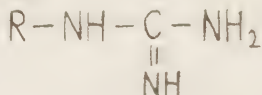
- 1) Monoguanidine
- 2) Diguanidine
- 3) Biguanide

Bevor ich jedoch auf diese einzelnen Gruppen eingehe, noch einiges zum Guanidin selbst.

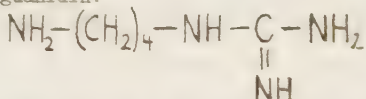
WATANABE versuchte sogleich nach Entdeckung der blutzuckersenkenden Wirkung des Guanidins auch dessen Mechanismus zu erforschen. Er und George Richard MINOT (1885 - 1950) glaubten bereits an eine Hemmung der Atmung mit gesteigerter anaerober Glykolyse, die verbunden ist mit einer verstärkten Glukoseaufnahme durch die Muskulatur. Im Jahre 1921 konnte Otto Fritz MEYERHOF (1884 - 1951) eine Hemmung der Muskelatmung in vitro durch Guanidinlösung demonstrieren, allerdings nur bei Verwendung toxischer Dosen. In jüngerer Zeit ist sogar der Mechanismus der Atmungshemmung durch Guanidin weitgehend geklärt worden. In den 20er Jahren waren aber auch andere Theorien in der Diskussion. So glaubte z. B. G. A. CLARK im Jahre 1923 an eine gesteigerte Insulinausschüttung infolge Vagusreiz. Gegen diese Auffassung wurde angeführt, daß Guanidin auch beim pankreatektomierten Tier eine blutzuckersenkende Wirkung zeigt.

2.1. Monoguanidine

Zu dieser Gruppe gehören Substanzen, bei denen das Guanidinmolekül an einem Stickstoffatom substituiert wurde und somit folgende Strukturformel besitzen:



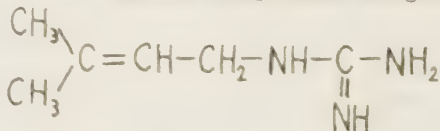
Erich FRANK und seine Mitarbeiter M. NOTHMANN und A. WAGNER von der Medizinischen Universitätsklinik Breslau, die damals von Oscar MINKOWSKI (1858 - 1931) geleitet wurde, befaßten sich als erste mit dieser Stoffklasse. Das Problem bestand in der Trennung der toxischen und der blutzuckersenkenden Wirkung der Guanidine. FRANK faßte den Plan, das von KOSSEL im Heringssperma gefundene und synthetisch dargestellte Guanidinderivat Agmatin zu prüfen. Chemisch ist Agmatin Aminobutylenguanidin:



Die Synthese des Agmatin nach der KOSSELSchen Methode war recht umständlich. Aus diesem Grunde bat E. FRANK den Chemiker Myron HEYN von der "Chemischen Fabrik C. A. F. KAHLBAUM" in Berlin, die diese Forschungen unterstützte, einen einfacheren Syntheseweg zu finden. Diese Aufgabe erfüllte er im Jahre 1924.

Tierexperimentell zeigte das Agmatin bereits in einer Dosis, die noch keine toxischen Symptome hervorrief, eine blutzuckersenkende Wirkung; allerdings war diese nur gering.

H. REINWEIN prüfte im Jahre 1931 an der Medizinischen Klinik Würzburg das im Gaisklee (*Galaga officinalis*) vorkommende Isocamylenguanidin, das seinem Vorkommen entsprechend Galegin genannt wurde:

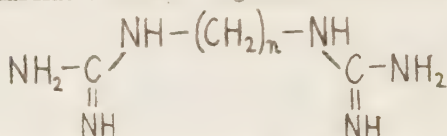


Das Galegin besaß eine etwas geringere Wirksamkeit als das noch zu besprechende Synthalin.

Die zahlreich untersuchten Monoguanidine haben mit Ausnahme des Galegins, das, obwohl besser verträglich als das Synthalin, nur kurze Zeit klinisch verwandt wurde, keinen Eingang in die Klinik gefunden.

2.2. Diguanidine

Die Diguanidine sind nach folgender Strukturformel aufgebaut:



Diese Stoffklasse ist Mitte der 20er Jahre sehr gründlich untersucht worden. In dem Bemühen, Analoge des Agmatins zu synthetisieren, haben in England F. BISCHOFF, M. SAHYUN und M. L. LONG, wenn auch zufällig, stark wirksame Diguanidinderivate erhalten.

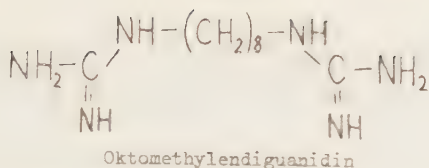
In Deutschland erforschten vor allem FRANK, KOTHMANN und WAGNER die Diguanidinderivate. Im Jahre 1926 schrieben sie:

"Der Versuch, durch Veränderung des Moleküls den blutzucker-senkenden Effekt der Guanidinderivate zu steigern und immer reiner auszuarbeiten, hat interessante Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung aufgedeckt. In Analogie zu der Regel der homologen Reihe, derzufolge die narkotische Kraft von Alkoholen und Alkylurethanen mit der Verlängerung der C-Kette wächst, in Analogie ferner zu der vom Butylamin zum Hexylamin steigenden sympathicomimetischen Wirkung primärer Amine, hielt FRANK es für aussichtsreich, höhere Homologe der Tetra- und Pentamethylenguanidine zu prüfen. Dieser Gedanke erwies sich als fruchtbar. Es ließen sich Körper gewinnen, bei welchen mit Verlängerung der CH₂-Kette die Krampfgrenzdosis, d. h. diejenige kleinste Menge, die eben noch den vollen hypoglykämischen Komplex hervorruft, sich immer mehr erniedrigt" (7).

Die blutruckersenkende Wirkung steigerte sich also mit der Verlängerung der aliphatischen Kette. Der Chemiker M. HEYN von der "Chemischen Fabrik C. A. F. KAHLBAUM" synthetisierte aufgrund FRANKs Anregungen die entsprechenden Diguanidinderivate.

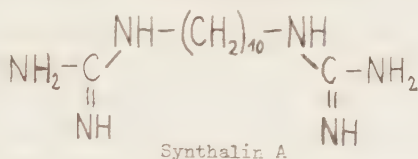
Das Pentamethylendiguanidin war 3mal stärker blutzuckersenkend als das Guanidin.

Als erstes Diguanidinderivat wurde im Jahre 1926 von FRANK und Mitarbeitern an der Breslauer Medizinischen Universitätsklinik das Oktomethylendiguanidin klinisch erprobt, wegen zu starker gastroin-



testinaler Nebenwirkungen jedoch als Therapeutikum für unbrauchbar bewertet.

Noch im gleichen Jahr führten FRANK, NOTHMANN und WAGNER das Dekamethylendiguandin als Therapeutikum ein. Es besaß eine 150mal stärkere blutzuckersenkende Wirkung als das Guanidin und kann als das erste, längere Zeit als orales Antidiabetikum verwandte Präparat angesehen werden. Unter der Bezeichnung Synthalin bzw. Synthalin A



erlangte es in der damaligen Zeit Bedeutung und erweckte große Hoffnungen.

Oscar MINKOWSKI schrieb über die Einführung des Synthalins als erstes orales Antidiabetikum im Jahre 1926:

"Auf die große Bedeutung dieser Tatsachen brauche ich wohl kaum hinzuweisen. Sie werden es begreifen, daß es mir eine große Genugtuung gewährt, daß zum Abschluß meiner klinischen Lehrtätigkeit eine Arbeit von solcher Tragweite aus dem von mir geleiteten Institut erscheinen kann. Daß diese Arbeit ganz der Initiative des Herrn Kollegen FRANK entsprungen ist, beeinträchtigt nicht meine Empfindungen, denn es kann für einen akademischen Lehrer keine größere Freude geben, als wenn seine bewährten Mitarbeiter in selbständiger Arbeit Erfolge erzielen" (8).

MINKOWSKI schätzt die damalige Situation ohne übertriebenen Enthusiasmus folgerichtig ein, indem er in der gleichen Publikation fortfährt:

"... dürften diese Untersuchungen, die, von einem glücklichen intuitiven Griff ausgehend, in zielbewußter systematischer Arbeit ein neues Gebiet der Arzneimittelsynthese erschlossen haben, das größte Interesse beanspruchen. Es ist vorläufig noch nicht abzusehen, welche neuen Perspektiven weitere Bemühungen in dieser Richtung

für die Erforschung und Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels noch eröffnen können Es wäre verfrüht, schon jetzt ein abschließendes Urteil zu fällen. Noch ist das letzte Wort über die in Rede stehenden Mittel nicht gesprochen" (9).

Diese zwar optimistische, dennoch zurückhaltende Einschätzung ist durchaus zu verstehen, wenn wir bedenken, daß es sowohl vor der Insulinära als auch in den 20er Jahren nicht an übertriebenen Anpreisungen von Mitteln fehlte, die alle den Blutzucker ohne schädigende Nebenwirkungen senken sollten. Diese Mittel hielten aber alle einer wissenschaftlichen Kontrolle nicht stand.

Bevor das Synthalin Eingang in die Klinik fand, sind umfangreiche tierexperimentelle Erprobungen vorausgegangen. Wegen der Zielstellung, ein orales Antidiabetikum zu entwickeln, ist bei diesen Tierexperimenten besonders auf eventuelle organschädigende Wirkungen geachtet worden; denn der oberste Grundsatz einer jeden Therapie, das "nil nocere", sollte gewahrt werden. Bei der im Tierexperiment üblichen hohen Dosierung sind Schädigungen der Leber und der Nieren beobachtet worden. Hierbei waren sich jedoch die Untersucher durchaus darüber im klaren, daß diese Ergebnisse nur bedingt auf den Menschen übertragen werden konnten, kamen doch beim Tier bedeutend höhere Dosen zur Anwendung als beim Menschen. Ferner sind auch bei den einzelnen Tierspezies zum Teil erheblich unterschiedliche Ergebnisse erzielt worden. Aus diesen Gründen schrieben im Jahre 1926 E. FRANK und Mitarbeiter:

"Die Übertragung in die menschliche Therapie durfte aber nur sehr vorsichtig vorgenommen werden, denn unsere Körper stellen kein hypoglykämisierendes Prinzip in schärfster Reinheit dar wie das Insulin, sondern es haftet ihnen noch ein Rest der Toxizität der Guanidine an ..." (10).

Zum Wirkungsmechanismus äußerten sich FRANK, NOTHMANN und WAGNER, daß es in ähnlicher Weise in den Mechanismus des Kohlenhydratstoffwechsels eingreife wie das Insulin, daß es sowohl die Verwertung der Kohlenhydrate in den Verbrauchsorganen als auch die Speicherung des Zuckers als Glykogen begünstige. Dieser Auffassung wurde bald infolge der Kenntnis der Atmungshemmung der Guanidine (MEYERHOF) widersprochen. Hans STAUB (1890 - 1967) konnte im Jahre 1928 experimentell beweisen, daß die blutzuckersenkende Wirkung beim Tier auf der Atmungshemmung mit Steigerung der anaeroben Glykolyse beruhe. Diese Ergebnisse konnten auch von anderen Untersuchern

bestätigt werden. Der Mechanismus der blutzuckersenkenden Wirkung bei Verwendung therapeutischer Dosen beim Menschen war weiterhin ungeklärt.

O. MINKOWSKI schrieb dazu im Jahre 1926:

"Im Effekt gleichen sie (die Guanidine, d. Verf.) dem Insulin, aber in ihrem Verhalten im Organismus sind sie doch in vieler Beziehung von diesem verschieden" (11).

Die Meinung, das Synthalin wirke über das ZNS, indem es durch Reizung das Parasympathikus eine vermehrte Insulinausschüttung hervorrufe (Edgard ZUNE und Jear. LA BARRE), konnte leicht widerlegt werden, denn das Synthalin zeigte ebenso wie das Guanidin auch beim pankreatektomierten Tier eine blutzuckersenkende Wirkung.

Wie bei allen Medikamenten, so war auch beim Synthalin, besonders in Bezug auf schädigende Nebenwirkungen, die Dosierung von ausschlaggebender Bedeutung. Die unerwünschte Eigenschaft, eine allgemeine Übererregbarkeit des Nervensystems zu erzeugen, wie sie dem Guanidin anhaftete, konnte beim Synthalin bei therapeutischer Dosierung ausgeschaltet werden.

Im Jahre 1926 empfahlen E. FRANK und Mitarbeiter eine Dosis von 30 - 50 mg Synthalin/die verteilt auf 2 Einzeldosen. Außerdem schlugen sie vor, um eine Kumulation des Synthalins zu verhindern, nach 3 - 4 Tagen der Synthalinanwendung jeweils einen therapiefreien Tag einzulegen. Diese Empfehlung modifizierte E. FRANK im Jahre 1928 wie folgt: Täglich maximal 40 mg Synthalin, nach 3 Tagen der Anwendung jeweils 1 Tag Pause.

Die von E. FRANK angegebene Dosierung ist von anderen Klinikern als zu hoch abgelehnt worden. Besonders vorsichtig dosierte A. ADAM; er gab täglich nur 10 mg verteilt auf bis zu 6 Einzeldosen. Bei dieser Dosierung konnte Ferdinand BEETRAM (1894 - 1960) allerdings keine ausreichende Wirkung feststellen, und er schlug 20 mg/die vor. F. UMBELK empfahl, jeden 2. Tag 10 - 80 mg anzuwenden, allerdings 50 mg/die nur in Ausnahmefällen. Aus seiner großen Dosierungsspanne ist zu sehen, daß er großen Wert auf eine individuelle Therapie legte. Gottfried FLEMMAYER (1900 - 1934) schließlich empfahl maximal 3 mal 10 mg/die mit einer eintägigen Pause nach 3 Tagen sowie einer ein- bis zweiwöchigen Pause nach 4 - 6 Behandlungswochen.

Diese Dosierungsvorschläge wurden so ausführlich dargelegt,

um zu zeigen, in welcher schwierigen Situation sich die praktischen Ärzte in der damaligen Zeit befanden, denn alle diese Dosierungsvorschläge sind von namhaften Klinikern abgegeben worden. Auch das im Jahre 1927 von E. FRANK angegebene Insulinäquivalent, nachdem 1 mg Synthalin A der Wirkung von 1 E Insulin entspräche, wurde von ihm selbst bald wieder aufgegeben.

Nachdem im Mai 1926 das Synthalin in die Klinik eingeführt worden war, waren Ärzte und Patienten infolge der Wirksamkeit des neuen Medikamentes hochofrenet - es zeigte eine größere blutzuckersenkende Wirkung, als aufgrund der tierexperimentellen Erfahrungen erwartet worden war. Gegenüber dem Insulin setzte die Synthalinwirkung langsamer ein, hielt dafür aber auch länger an. Dieser langsame Wirkungseintritt war nicht nur nach oraler Applikation, sondern auch nach s.c. Injektion zu verzeichnen. Daraus ergab sich, daß dieses Medikament - wie auch alle anderen noch zu besprechenden oralen Antidiabetika - nicht im Präcoma bzw. Coma diabetikum einsetzbar war. Diese blieben nach wie vor Domäne des Insulins.

Der Anwendungsbereich des Synthalins erstreckte sich auf den leichten und mittelschweren Diabetes mellitus des Erwachsenen; mitunter auch in Kombination mit Insulin, wenn die alleinige Synthalingabe nicht ausreichte. Diese Kombination erwies sich in einigen Fällen, besonders bei instabilen Diabetikern, die zwischen Azidose und Hypoglykämie schwankten, als sinnvoll, da sie mehr zu leisten im Stande war als jedes der beiden Medikamente für sich allein.

E. FRANK erkannte bereits, daß mit der oralen Therapie bei älteren Patienten die besten Ergebnisse zu erzielen waren und der schwere fortschrittene Diabetes der Jugendlichen auch weiterhin der Insulinbehandlung vorzubehalten war.

Richard PRIESEL (1850 - 1955) und Richard WAGNER (geb. 1887) von der Wiener Universitätskinderklinik berichteten, daß das Synthalin beim kindlichen Diabetes im Gegensatz zum Diabetes des Erwachsenen keine antidiabetische Wirkung zeigte. Diese beiden Ärzte äußerten eine sehr scharfsinnige und für die damalige Zeit (1927) recht kühne Behauptung, die erst nach über zwei Jahrzehnten bestätigt wurde:

"Wenn wir sie (die antidiabetische Synthalinwirkung - d. Verf.) beim Kind nicht nachweisen konnten, so käme man zu der eigentlichen Schlußfolgerung, daß zwischen dem kindlichen und Er-

wachsenendiabetes ein ganz prinzipieller Unterschied bestehen müßte, der nicht einfach ein gradueller, quantitativer, sondern ein qualitativer sein müßte, eine Annahme, die nach den Erfahrungen der Insulinbehandlung durch nichts begründet ist"(12).

Die von einigen Ärzten beschriebene Besserung des kindlichen Diabetes unter Synthalinbehandlung war mit Sicherheit auf die gleichzeitig verordnete strenge Diät zurückzuführen bzw. traf nur für die kurze Zeit des Anfangsstadiums zu.

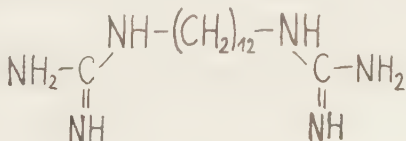
Im Herbst des Jahres 1926 ist das Synthalin von der "Chemischen Fabrik SCHERING-KAHLBAUM", mit deren Chemiker, Dr. M. HEYN, E. FRANK eng zusammenarbeitete, in größerem Umfange hergestellt worden. Über das Dekamethylendiguanidin (Synthalin) schrieben FRANK und Mitarbeiter:

"Es verwirklicht gewiß noch nicht das Ideal, aber wir hoffen, daß es weiterer Arbeit gelingen wird, einen Stoff aufzufinden, der eine Begrenzung der eingeführten Kohlenhydrate nicht oder wenigstens nicht mehr in einem noch als diätetische Beschränkung empfundenen Maße nötig macht"(13).

Dieses weitgesteckte Ziel ist im Grunde genommen bis heute noch nicht erreicht.

Weitere Arbeit auf dem Gebiet der oralen Antidiabetika war aber nicht nur wegen der Begrenzung der Kohlenhydratzufuhr notwendig, sondern vor allem aus einem anderen Grund: Bei der klinischen Anwendung des Synthalins zeigten sich recht häufig Unverträglichkeitserscheinungen, vor allem seitens des Gastrointestinaltraktes: Appetitlosigkeit, Unbehagen im Abdomen, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen ließen sich mitunter durch die gleichzeitige Medikation von Gallensäuren verhindern bzw. lindern.

Die weiteren Forschungsarbeiten der Breslauer Ärzte FRANK, NOTHMANN und WAGNER führten im Jahre 1928 zur klinischen Anwendung eines verbesserten Synthalins, das den Namen Neo-Synthalin bzw. Synthalin B führte (das bisher verwandte Synthalin, Dekamethylendiguanidin, bekam nachträglich die Bezeichnung Synthalin A). Das Synthalin B war chemisch



Synthalin B

Dodekamethylendiguanidin und wurde ebenfalls von der "Chemischen Fabrik SCHERING-KAHLBAUM" synthetisiert.

Das Synthalin B zeigte entgegen der oben genannten Regel, nach der die Diguanidine mit Verlängerung der aliphatischen Reihe eine stärkere blutzuckersenkende Wirkung erhielten, eine etwas schwächere hypoglykämisierende Wirkung als das Synthalin A. Die bessere Verträglichkeit war der Hauptvorteil des neuen Präparates und auch der Anlaß für dessen klinischen Einsatz.

A. ADLER von der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig gehörte zu den ersten Ärzten, die bereits im Jahre 1927 auf eine eventuelle toxische Wirkung des Synthalins auf die Leber hinwiesen. A. ADLER und Paul MORAWITZ (1879 - 1936), der damalige Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig, berichteten über mehrere Patienten, bei denen zum Teil schon nach kurzer Synthalinbehandlung ein Harn- und Hautikterus auftraten. Ob dieser Ikterus durch Spasmen der ableitenden Gallenwege oder durch toxische Leberschädigung hervorgerufen worden war, konnte zum damaligen Zeitpunkt noch nicht geklärt werden. Ferner wiesen sie auf die unter Synthalinbehandlung häufig anzutreffende Fettunverträglichkeit und auf eine erhöhte Urobilinogenausscheidung im Harn hin. Auf alle Fälle rieten ADLER und MORAWITZ zu kritischer und vorsichtiger Synthalinanwendung. MORAWITZ drückte sich sehr zurückhaltend aus, indem er 1927 schrieb:

"Die Beobachtung einer vermehrten Urobilinogenausscheidung unter Synthalin gibt zu denken. Wäre es nicht möglich, daß Synthalin eine gewisse hepatotoxische Wirkung hat, die sich vielleicht auch einmal in Gestalt klinisch nachweisbarer Störungen auswirken könnte? E. FRANK hat allerdings Synthalin monatelang gegeben, ohne irgendwelche Dauerschädigungen gesehen zu haben. Indessen möchte ich doch nicht versäumen, die Aufmerksamkeit auf einige Beobachtungen zu lenken, die vielleicht in dem Sinne einer besonderen Synthalinempfindlichkeit lebergeschädigter Diabetiker gedeutet werden dürften ... Es liegt mir fern, diese vereinzeltten Beobachtungen etwa generell gegen das Synthalin auswerten zu wollen. Aber es ist für Anwendung und Verbreitung dieser bedeutsamen Entdeckung gewiß von Nutzen, schon frühzeitig auf möglicherweise bestehende Gegenindikationen hinzuweisen. Jedenfalls glaube ich, daß die Synthalinwirkung bei Lebergeschädigten eingehendes Studium erfordert" (14).

Hans STAUB wurde schon deutlicher; er beendete ein Referat über das Synthalin mit den Worten:

"Wir haben mit dem Synthalin ein großes klinisches Experiment durchgeführt, aber jetzt (1927 - d. Verf.) können wir das Experiment nicht mehr mit gutem Gewissen weiterführen" (15).

In den folgenden Monaten und Jahren wurden nun verstärkt warnende Stimmen der Kliniker laut. Sie berichteten über toxische Nebenwirkungen, vor allem an der Leber, mit anatomischen Veränderungen derselben, selbst bei therapeutischen Dosen und riefen zu allergrößter Vorsicht bei therapeutischer Anwendung des Synthalins auf (Stanislaw RIENDEL, A. BRANDELMAN, Helmut PETROW [1889 - 1935], Josef JACOBI, Klara BRÜLL, Eduard SZCEKLIK u. a.). Es meldeten sich aber auch Ärzte zu Wort, die die leberschädigende Wirkung des Synthalins bestritten, im Gegenteil, ihm sogar eine - infolge der bereits widerlegten Auffassung, daß das Synthalin in der Leber Glykogen aufbaue - leberschützende Funktion zuschrieben (16).

Im Jahre 1928 wurde das Synthalin bei bestehender gestörter Leberfunktion von der überwiegenden Mehrheit der Kliniker, unter ihnen FRANK, NOTHMANN und WAGNER, abgelehnt. Der erfahrene Kenner des Diabetes, F. BERTRAM, lehnte die Dauerbehandlung mit dem Synthalin bereits gänzlich ab, wozu sich zwei Jahre später selbst die Entdecker des Synthalins, FRANK, NOTHMANN und WAGNER, entschlossen.

Auf der Pharmakologentagung 1928 in Würzburg gab F. BERTRAM unter allem Vorbehalt die Empfehlung, Guanidinderivate nur in ganz kleinen Dosen und nur intermittierend in größeren Zeitabständen vorsichtig zur Anregung der Pankreastätigkeit im Sinne einer Reiztherapie bei Diabetikern zusätzlich zur übrigen Therapie zu versuchen. Von dieser Empfehlung nahm BERTRAM bald Abstand, so daß um 1930 alle bekannten Kliniker das Synthalin ohne Abstriche ablehnten.

Trotz der bekannt gewordenen leber- und zum Teil auch nierenschädigenden Wirkung, wurde das Synthalin bis zum Ende des II. Weltkrieges hergestellt und verordnet. Noch in den 30er Jahren sind Publikationen erschienen, in denen das Synthalin verteidigt wurde (17).

In der damaligen Zeit sind mehrere orale Antidiabetika in den Handel gebracht worden, die jedoch alle neben harmlosen Begleitstoffen als wirksame Komponente Synthalin enthielten. Wenn auch teilweise die

Prospekte die chemische Zusammensetzung dieser Medikamente aufführten, so konnte doch angenommen werden, daß die Mehrzahl der Ärzte darüber im unklaren blieben, daß sie nichts anderes verordneten, als das bereits verlassene Synthalin. Teilweise ist der Synthalingehalt dieser Medikamente von der herstellenden Firma auch kategorisch abgeleugnet worden. So z. B. bei dem 1927 in den Handel gebrachten "Glukhorment". Hierbei war sogar der erfahrene Kliniker Carl v. NOORDEN (1858 - 1944) infolge der Täuschung der herstellenden Firma kurzfristig irregeführt worden (18). Henry Hallett DALE (1875 - 1968), H. W. DUDLEY und Hedwig LANGECKER (geb. 1894) konnten eindeutig den Synthalingehalt nachweisen.

Ebenfalls ist bei dem 1931 von der Herstellerfirma "Hormo-Pharma, Berlin" angepriesenen "Pancresal nach Dr. R. WEISS" der Synthalingehalt verheimlicht worden, bis TENNENBAUM vom Pharmakologischen Institut der Universität Berlin ihn nachwies (19).

Ein derartiges, nach der heutigen Arzneimittelgesetzgebung völlig undenkbares Vorgehen, trug nicht zur Sauberkeit des Arzneimittelmarktes bei.

Im Jahre 1932 ist von der "Anticomman-GmbH, Berlin-Halensee" das synthalinhaltige "Anticomman" durch geschickte Werbung angeboten worden. In Zeitungen erschien die Anzeige:

"Jedem Zuckerkranken gebe ich Auskunft, was mich, trotzdem ich beinahe alles esse, zuckerfrei hält. Kantinenpächter X" (20).

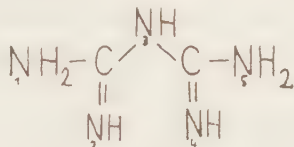
Nach entsprechender Anfrage wurde dem Diabetiker das "Anticomman" empfohlen. Das Verwerfliche an dieser Anzeige war, daß der auch damals schon anerkannte Wert der Diät fast völlig ignoriert wurde und dem zuckerkranken Laien eine irreführende Verhaltensregel gegeben wurde.

Ein modifiziertes "Pankresal" ist 1936 unter der Bezeichnung "Pankresalts nach Dr. R. WEISS" von der Herstellerfirma "Hormo-Pharma, Berlin" empfohlen worden; der Synthalingehalt war diesmal angegeben.

Wie das Synthalin selbst, so konnten auch diese "Präparate" keinen dauerhaften Eingang in die Klinik finden. Ebenfalls geriet das noch Anfang der 50er Jahre im Handel erschienene Präparat "Guabeta", eine Kombination von Guanidin mit einem Kreislaufmittel, bald in Vergessenheit.

2.3. Biguanide

Die Biguanide gehören zu den am gründlichsten untersuchten Guanidin-derivaten; seit rund 20 Jahren haben sie ihren festen Platz in der Klinik gefunden. Chemisch zählen sie zu den dimeren Kohlensäurederivaten und leiten sich alle von folgender Strukturformel ab:



Bereits im Jahre 1929 berichteten K. H. SLOTTA und R. TSCHESCHE vom Chemischen Institut der Universität Breslau über zahlreiche von ihnen synthetisierte Abkömmlinge des Biguanids, deren Eigenschaften am Pharmakologischen Institut der Universität Breslau von E. HESSE und G. TAUBMANN untersucht worden waren.

Wir sehen, welche gewichtige Bedeutung die Universität Breslau in der damaligen Zeit auf diesem Gebiete erlangte, denn auch die grundlegenden Forschungsarbeiten für das in den 20er Jahren so großes Aufsehen erregende Medikament "Synthalin" waren ja aus der von Oscar MINKOWSKI geleiteten Medizinischen Universitätsklinik Breslau gekommen.

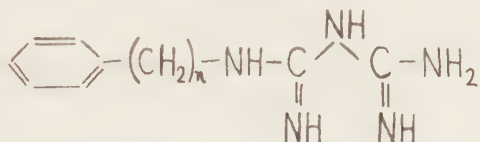
Die tierexperimentellen Untersuchungen ergaben für das Biguanid selbst eine etwa gleichstarke blutzuckersenkende Wirkung wie für das Guanidin. Bei den Derivaten erhielten HESSE und TAUBMANN nur dann blutzuckersenkende Substanzen, wenn diese nur an einem einzigen N-Atom substituiert waren, wozu sie Alkylreste benutzten. Sie erhielten bei Substitutionen am N₁-Atom die stärksten blutzuckersenkenden Wirkungen. Es ließen sich jedoch Gesetzmäßigkeiten - wie z.B. bei den Diguanidinen, bei denen sich die blutzuckersenkende Wirkung mit Verlängerung der CH₂-Kette verstärkte - nicht feststellen.

Aus diesen Forschungsergebnissen sind zur damaligen Zeit keine klinischen Konsequenzen gezogen worden, wahrscheinlich bedingt durch die therapeutischen Mißerfolge der Mono- und Diguanidine. So folgte auf dem Gebiet der oralen Diabetestherapie eine lange Zeit des Nihilismus. Erst Mitte der 50er Jahre - kurz nach dem

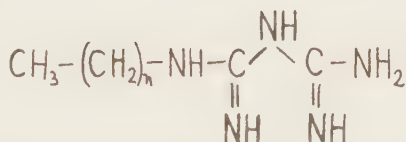
dibasischen Kation vorliegt, soll die blutzuckersenkende Wirksamkeit der Biguanide bedingen. Demnach zeigen viele Biguanidderivate nur deshalb keine blutzuckersenkende Wirkung, weil die Substituenten die Ringbildung verhindern.

Nach SHAPIRO werden die blutzuckersenkenden Biguanidderivate in zwei Gruppen eingeteilt:

a) Derivate des N₁-Phenylpolymethylenbiguanids:

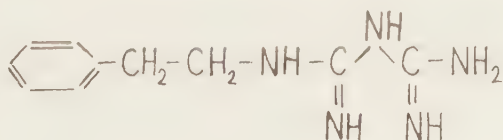


b) Alkylbiguanide:

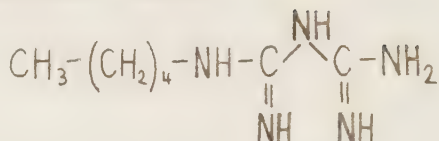


Von den über 200 von S. L. SHAPIRO, L. S. FREEDMANN und Georges UNGAR (geb. 1906) pharmakologisch untersuchten Biguanidderivaten wurden 5 Substanzen ausgewählt und einer eingehenden Prüfung unterzogen. Bei diesen 5 Verbindungen handelte es sich um die später unter der Bezeichnung "DB-Verbindungen" bekanntgewordenen Substanzen DBI, DBB, DBTU, DBV und DBC. Bei dieser Benennung leitete sich das "DB" von "diabetic" ab und der folgende bzw. die folgenden Buchstaben gaben die Versuchsbezeichnung wieder.

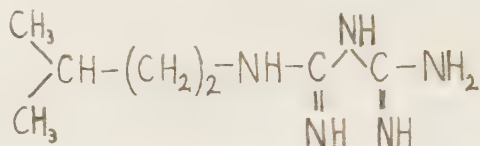
1) DBI: N₁-Phenyläthylbiguanid (Phenformin, W 32, Dipar [®], DB retard [®])



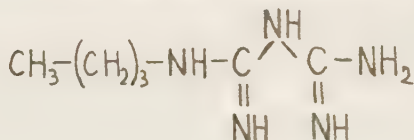
2) DBB: N₁-n-Amylbiguanid (Amformin)



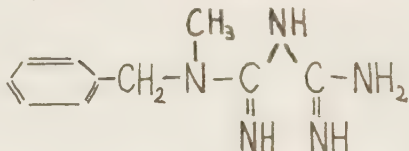
3) DBTU: N₁-Isoamylbiguanid (Isoamformin)



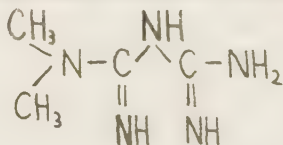
4) DBV: N₁-n-Butylbiguanid (Buformin, W 37, Silubin[®], Sindiatil[®])



5) DBC: N₁-Methyl, N₁-Benzylbiguanid (Mebenformin)



6) N₁, N₁-Dimethylbiguanid (Metformin, La 6023, Glucophage[®])



Nach umfangreichen tierexperimentellen Versuchen begann man in den Vereinigten Staaten im Jahre 1956 mit der klinischen Erprobung dieser Stoffklasse, wobei sich bald eine internationale Arbeitsteilung abzeichnete. Während in den Vereinigten Staaten besonders das

Phenyläthylbiguanid erprobt wurde, beschäftigte man sich in Frankreich vor allem mit dem Dimethylbiguanid und in Deutschland mit dem Butylbiguanid. Die "Chemie Grünenthal GmbH" in Stolberg/Rheinland nahm das Butylbiguanid in ihr Forschungsprogramm auf.

Als erste berichteten die Arbeitsgruppen von Julius POMERANZE, Robert H. WILLIAMS, Leo P. KRALL (geb. 1914) und Rafael CAMERINI-DAVALOS 1957 über klinische Ergebnisse mit dem DBI. Wichtige Erkenntnisse konnten an der im Laufe der Jahre zur Hochburg der internationalen Diabetesforschung gewordenen "Joslin-Klinik" in Boston (Massachusetts/USA) gewonnen werden. Diese Klinik ist nach ihrem früheren Direktor, einem der besten Diabetologen der Vereinigten Staaten, Elliot Proctor JOSLIN (1869 - 1962), benannt worden. Nachfolger JOSLINS wurde Leo P. KRALL, der sich besonders der Biguanid-Forschung widmete.

L. P. KRALL und Mitarbeiter prüften an der berühmten "Joslin-Klinik" in Boston neben dem DBI auch andere Biguanide und kamen zu folgenden Schlußfolgerungen: In der Reihenfolge DBTU, DBV, DBB und DBI wurden die Biguanidderivate zwar in ihrer blutzuckersenkenden Wirkung stärker, aber die Nebenwirkungen in Form gastrointestinaler Unverträglichkeit nahmen ebenfalls zu. Der Arbeitskreis um J. POMERANZE konnte diese Ergebnisse bestätigen.

Ebenfalls 1957 berichtete J. STERNE aus Frankreich über klinische Erfahrungen mit Dimethylbiguanid (Metformin, La 6023), einem Stoff, den HESSE und TAUBMANN bereits 1929 tierexperimentell untersucht und als stark blutzuckersenkend erkannt hatten.

Etwas später erst ist das Dimethylbiguanid auch in Deutschland vom "Chemiewerk Homburg" synthetisiert und als "Glucophage" in den Handel gebracht worden.

In Deutschland beschäftigten sich nach der Wiederentdeckung der Biguanide als erste Hellmut MEHNERT (geb. 1928) und Walter FETZ (geb. 1905) mit diesen Problemen. Im Sommer des Jahres 1958 berichteten sie über ihre an der Münchener Medizinischen Universitätsklinik seit Januar 1953 gesammelten Erfahrungen mit dem von den Firmen "US Vitamin-Corporation" New York/USA und "Chemie Grünenthal GmbH" Stolberg/Rheinland zur Verfügung gestellten DBI.

Da entsprechende Biguanidpräparate in den Vereinigten Staaten an der "Joslin-Klinik" bereits seit Dezember 1956 angewandt worden waren und zwischen MEHNERT und KRALL ein enger wissenschaftlicher Erfahrungsaustausch stattfand, konnten die in den USA gewonnenen Erfahrungen in München von vornherein berücksichtigt werden.

In verantwortungsvoller Zurückhaltung begannen MEHNERT und SEITZ, zunächst nur an einer relativ kleinen Patientenzahl, das neue Medikament klinisch einzuführen und Erfahrungen zu sammeln. Hierzu schrieben sie:

"Da jedoch bei der Mehrzahl der Patienten vorübergehend gastrointestinale Nebenerscheinungen beobachtet wurden, und weil zudem der Wirkungsmechanismus der Biguanide einer weiteren Klärung bedarf, wird die allgemeine Anwendung der neuen Substanzen innerhalb des abgesteckten engen Indikationsbereiches von weiteren experimentellen und klinischen Forschungsergebnissen abhängig gemacht" (21).

Zu diesem engen Indikationsbereich zählten sie nur Patienten, bei denen die Diät- und/oder Insulin- und/oder Sulfonylharnstofftherapie unbefriedigende Ergebnisse zeigte. Diese Patienten, bei denen die übrigen Behandlungsmethoden versagten, wiesen zum Teil recht gute Stoffwechselkompensation unter DBI auf.

Einige Monate später berichteten Ferdinand BERTRAM (1894 - 1960) und Hellmut OTTO (geb. 1925) über ihre Erfahrungen mit dem von der Lübecker Firma "Dr. Brunnengräber" hergestellten Präparat "Phenformin" (DBI) und dem seit Mai 1958 von der gleichen Firma hergestellten Kombinationspräparat "DB comb." (DBI + p-Chlorpropiphenon). Sie kamen zu gleichen Ergebnissen wie MEHNERT und SEITZ.

Bereits damals begannen MEHNERT, BERTRAM u. a. zu erkennen, daß jede Therapieform der Zuckerkrankheit, um optimale Ergebnisse zu erzielen, ihren eigenen Indikationsbereich habe - eine grundlegende Erkenntnis, auf die später noch näher eingegangen wird.

MEHNERT und SEITZ führten ebenfalls im Jahre 1958 das von der Firma "Chemie Grünenthal GmbH" hergestellte Biguanidpräparat "Silubin" (Buformin, W 37) in Deutschland in die Diabetestherapie ein.

Im Gegensatz zur "Joslin-Klinik" in Boston/USA, an der vor allem DBI und weniger DBB und DBTU angewandt wurde (etwa im Verhältnis 14 : 4 : 1), ist in München hauptsächlich W 37 und weniger DBI verordnet worden (etwa im Verhältnis 6 : 1). Die Dosierung war an beiden Kliniken gleich. Sie betrug für DBI täglich 125 mg und für DBB und DBTU bis zu 500 mg/die; W 37 kam in München in einer Dosis von täglich 250 - 300 mg zur Anwendung.

In den folgenden Jahren setzten sich in Deutschland die nachge-
nannten Biguanidpräparate durch:

- a) Phenyläthylbiguanid (DBI, Dipar [®], Phenformin [®], W 32, DB comb. [®])
- b) Dimethylbiguanid (Metformin, Glucophage [®]) und vor allem
- c) Butylbiguanid (DBV, Buformin, W 37, Silubin [®], Sindiatil [®]).

In den Vereinigten Staaten werden vor allem das Phenformin und in Frankreich hauptsächlich das Metformin therapeutisch verwandt.

Ende der 50er und besonders Anfang der 60er Jahre berichteten unzählige Kliniker über ihre Erfahrungen mit den neuen Präparaten. Bei Einhaltung des auf S. 29 ff aufgezeichneten Indikationsbereiches war der Grundtenor durchaus optimistisch, wenn auch über dosisabhängige gastrointestinale Unverträglichkeitserscheinungen berichtet werden mußte, welche die Anwendungsmöglichkeit begrenzten. Diese Nebenwirkungen verschwanden sofort nach Absetzen des Präparates und hinterließen keine nachweisbaren Schäden. Dennoch ist nach Möglichkeiten gesucht worden, die Verträglichkeit zu verbessern. Man erreichte dies mit den seit 1961 erprobten Retard-Präparaten, bei denen der Wirkstoff im Magen-Darm-Trakt verzögert freigesetzt wird.

Mitte der 60er Jahre berichteten H. MEHNERT und Mitarbeiter, Dieter MÜTING (geb. 1921), Wolfgang ENDERS (geb. 1933) u. a. über ihre Erfahrungen mit Retard-Präparaten. Sie konnten durchaus gute Erfolge erzielen. Es traten bei diesen Zubereitungsformen gastrointestinale Unverträglichkeitserscheinungen erst bei erheblich höherer Dosierung als bei den einfachen Präparaten auf. In der Regel wurde die anderthalb- bis zweifach höhere Menge toleriert. Mit dieser höheren Dosierung konnte natürlich eine stärkere blutzuckersenkende Wirkung erreicht werden und damit einem größeren Patientenkreis die Biguanidtherapie eröffnet werden.

In Deutschland sind im Jahre 1964 das Retardpräparat des Butylbiguanid ("Silubin-retard") und vier Jahre später die Retardform des Dimethylbiguanid ("Glucophage-retard") in die orale Diabetes-therapie eingeführt worden.

Mit der Verbreitung der Biguanid-Präparate ist die Frage nach ihrem Wirkungsmechanismus wieder in den Mittelpunkt gerückt.

Mit großer Wahrscheinlichkeit liegt ein komplexes Einwirken in verschiedenen Bereichen des Stoffwechsels vor. Interessant ist, daß die Biguanide beim gesunden Menschen nicht in der Lage sind, den Blutzucker zu senken - wohl als Ausdruck des Überspielens des hypoglykämisierenden Effektes durch Gegenregulationsmechanismen (22) - und daß sie nur nach oraler, nicht aber nach intravenöser Glukosebelastung, blutzuckersenkend wirken. Diese zweite Beobachtung unterstützt die Vermutung, daß die Biguanide unter anderem auch durch Hemmung der intestinalen Nahrungsresorption wirken (23).

Die Hypothese, nach der die Biguanide durch eine Steigerung der anaeroben Glykolyse wirken, hat seit rund 15 Jahren keine Gültigkeit mehr. In Tierversuchen konnte zwar unter Verwendung toxischer Dosen eine gesteigerte anaerobe Glykolyse nachgewiesen werden, die Ergebnisse sind aber nicht auf klinische Verhältnisse übertragbar, da therapeutisch weitaus geringere Mengen zur Anwendung gelangen. Ebenfalls nicht auf den Menschen übertragbar sind die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen, bei denen Biguanide - im Gegensatz zu den im nächsten Kapitel zu besprechenden Sulfonylharnstoffderivaten - auch am pankreatektomierten Tier, also ohne einen zumindest teilfunktionsfähigen Inselapparat, blutzuckersenkend wirkten. Diese Unterschiede sind wiederum bedingt durch unterschiedliche Dosierungsmöglichkeiten bei Mensch und Tier.

Wenn auch beim Menschen zur Entfaltung der blutzuckersenkenden Wirkung der Biguanide ein zumindest teilfunktionsfähiges Pankreas notwendig ist (24), so kann die Biguanidwirkung mit Sicherheit nicht mit einer Anregung der Insulinsekretion bzw. -ausscheidung erklärt werden (25).

Trotz zahlreicher Untersuchungen konnte der Wirkungsmechanismus der Biguanide bisher nicht vollkommen geklärt werden. Mit Sicherheit kann man zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur sagen, daß die Biguanide einen extrapankreatischen Angriffspunkt haben müssen und daß ihre Wirkung an das Vorhandensein einer gewissen Menge endogenen bzw. exogenen Insulins gebunden ist (Karl SCHÖFFLING, geb. 1921).

Heute werden folgende Wirkungsmechanismen der Biguanide diskutiert: Beeinträchtigung der Resorption von Nahrungsstoffen aus dem Magen-Darm-Trakt bei geringer anorexigener Wirkung, Verminderung der Glukoneogenese aus Eiweiß und eine gesteigerte periphere Glukoseutilisation als Ausdruck einer Potenzierung der Wirkung des noch vorhandenen Insulins (Robert H. WILLIAMS und Mitarbeiter, Werner CREUTZFELDT [geb. 1924] und Mitarbeiter).

In diesem Sinne äußerte sich auch der bekannte Greifswalder Diabetologe Gerhard MOHNIKE (1916 - 1965) auf der Sitzung vom 30. Juni 1965 des Medizinischen Vereins Greifswald (26).

Ein außerordentlich wichtiger, bereits seit Anfang der 60er Jahre bekannter Unterschied gegenüber der Wirkung von Insulin ist, daß Biguanide die Lipogenese im Fettgewebe nicht verstärken (27).

Dieser Wirkungsunterschied eröffnete den Biguaniden einen speziellen Indikationsbereich, in dem sie bessere Ergebnisse erzielen als Insulin bzw. Sulfonylharnstoffe: Die Anwendung bei adipösen Altersdiabetikern. Bei diesen ist infolge einer komplexen Stoffwechselstörung die Insulinwirksamkeit an der Muskulatur herabgesetzt. Um die durch diese Minderverwertung der Glukose entstandene Hyperglykämie zu kompensieren, was dem Organismus anfangs auch gelingt, wird verstärkt Insulin produziert; es entsteht eine pathologisch erhöhte Insulinkonzentration im Serum dieser Diabetiker. Das Insulin kann jedoch am Fettgewebe seine volle Wirkung entfalten, woraus eine verstärkte Lipogenese mit Gewichtszunahme und weiterer Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels resultiert.

Unter Biguanidwirkung erfolgt, wie William John Hugh BUTTERFIELD (geb. 1920), der Direktor der Abteilung für experimentelle Medizin am Londoner Guy's Hospital, im Jahre 1963 bei Diabetikern nachweisen konnte, eine verstärkte Heranführung von Insulin an die Muskelzelle (28). Dadurch wird dem Organismus ermöglicht, die erhöhte Insulinkonzentration im Serum zu senken, die durch Insulin induzierte verstärkte Lipogenese zurückzudrängen und sogar eine verstärkte Fettmobilisation zu erreichen. Es resultiert eine nicht auf eine etwaige einfache anorexigene Biguanidwirkung zurückzuführende Gewichtsabnahme des adipösen Altersdiabetikers mit Besserung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Harvey S. SADOW bezeichnete im Jahre 1963 wegen dieser Wirkung die Biguanide als die im eigentlichen Sinne physiologischen Antidiabetika.

Das wichtigste Indikationsgebiet der Biguanidtherapie ist der Altersdiabetes mit oder ohne Adipositas. Bei diesen Patienten treten sogenannte Sekundärversager, d. h. Nachlassen der therapeutischen Wirksamkeit, nur in sehr seltenen Fällen auf und Primärversager so gut wie nie. Reichte beim Altersdiabetiker die alleinige Biguanidgabe nicht aus, so ist bereits damals mit Erfolg die kombinierte orale Therapie - Biguanide und Sulfonylharnstoffderivate - angewandt worden.

Im Jahre 1959 war in einer bekannten medizinischen Zeitschrift über die Biguanidtherapie zu lesen:

"Die Domäne der Biguanidtherapie scheint uns jedoch auf dem Gebiet der jugendlichen Diabetiker zu liegen" (29).

Diese Auffassung wurde bereits Anfang der 60er Jahre einhellig abgelehnt. Die Erfahrung hatte gelehrt, daß jugendliche Diabetiker mit Insulin zu behandeln sind. Sofern unter Insulin-Monotherapie beim labilen Diabetes des Jugendlichen eine starke Stoffwechsellabilität besteht, kann zusätzlich die Gabe von Biguaniden versucht werden.

Ferner können Biguanide angewandt werden bei primärem bzw. sekundärem Versagen der Sulfonylharnstofftherapie bei Altersdiabetikern, bei Allergien gegen Sulfonylharnstoffderivate und bei Insulinresistenz.

Obwohl bisher keine teratogene Wirkung nachgewiesen werden konnte, sollten während der Gravidität orale Antidiabetika - sowohl Biguanide als auch Sulfonylharnstoffderivate - durch Insulin ersetzt werden (30).

Bei der Therapie mit Biguaniden ist die Hypoglykämiegefahr - im Gegensatz zur Therapie mit Sulfonylharnstoffderivaten und Insulin - nur gering (31).

Auf weitere Indikationen bzw. therapeutische Probleme möchte ich im Rahmen dieser Arbeit nicht eingehen.

Am Schluß dieses Kapitels möchte ich kurz einen interessanten Gesichtspunkt erwähnen. Auf dem Internationalen Biguanid-Symposium im Jahre 1960 in Aachen warf Günter WEITZEL (geb. 1915) die Frage auf, ob wir mit den Biguaniden nur einer Entwicklung nachgehen, die die Natur selbst bewerkstelligt hat. Die ersten niederen Tiere, bei denen Insulin auftritt, sollen die Neunaugen sein. Bei weiterem Zurückgehen trifft man auf Tierarten, die kein Insulin, dafür aber komplizierte Guanidinverbindungen aufweisen (32).

3. Blutzuckersenkende Sulfonamidderivate

Die Entdeckung - richtiger "Wiederentdeckung" - der blutzuckersenkenden Wirkung bestimmter Sulfonamidabkömmlinge Mitte der 50er Jahre durch Hans FRANKE (1909 - 1955) und seinen Schüler Karl Joachim FUCHS (geb. 1922) gehört zu den Großtaten der medizinischen Forschung zum Wohle unzähliger Patienten. Die folgerichtige Anwendung dieser Substanzen - ebenfalls von FRANKE und FUCHS begonnen - ist nach der Entdeckung des Insulins als zweite Sternstunde in die Geschichte der Therapie des Diabetes mellitus eingegangen, und sie setzte den beiden Berliner Ärzten ein bleibendes Denkmal.

Wahrscheinlich ermutigt durch die aufsehenerregenden Erfolge dieser Wiederentdeckung sind von amerikanischen Wissenschaftlern ein halbes Jahr später die im vorigen Kapitel beschriebenen Biguanide zur klinischen Erprobung gebracht worden.

In den zurückliegenden 20 Jahren sind eine Unzahl von Sulfonamidabkömmlingen auf ihre blutzuckersenkende Wirkung und auf ihre therapeutische Anwendungsmöglichkeit untersucht und verschiedene von ihnen in die Therapie des Diabetes mellitus eingeführt worden.

Blutzuckersenkende Sulfonamidabkömmlinge sind seit 1955 im klinischen Einsatz; ihre eigentliche Geschichte reicht jedoch bis Anfang der 30er Jahre zurück. Damals beobachteten die Argentinier C. L. RUIZ, L. L. SILVA und L. LIBENSON erstmals im Tierexperiment eine Blutzuckersenkung nach Gabe von 4- bzw. 5-Methylthioimidazol, einem Thioharnstoffderivat (33). Sie erhielten nach oraler oder intravenöser Applikation beim Kaninchen eine leichte hypoglykämische Reaktion. Zu diesen Versuchen sind sie inspiriert worden durch die bereits beschriebenen Forschungsergebnisse des Breslauer Arbeitskreises um FRANK und durch die Ende der 20er Jahre bekanntgewordene blutzuckersenkende Wirkung des Schwefels.

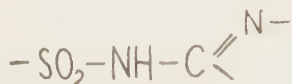
Da die von den Argentinern beschriebene Hypoglykämie nur sehr gering war, ist ihre Veröffentlichung in der damaligen Zeit unbeachtet geblieben. Ebenso erging es dem an der Medizinischen Universitätsklinik

Palermo/Italien arbeitenden Lucio SAVAGNONE, der 1941 über die blutzuckersenkende Wirkung mehrerer Sulfonamidderivate berichtete (34). Bestenfalls sind seine Mitteilungen von der Fachwelt unterschwellig als "unerwünschte Nebenwirkung" registriert worden, denn die Sulfonamide waren damals schon ca. 5 Jahre als Chemotherapeutika im klinischen Einsatz.

Die breite wissenschaftliche Erforschung und die klinische Anwendung der Sulfonamidderivate verdanken wir den Forschungsergebnissen Gerhard DOMAGKS (1895 - 1964). Im Jahre 1935 erkannte er die chemotherapeutische Bedeutung dieser Substanzen, wofür ihm 1939 der Nobelpreis verliehen wurde, den er allerdings erst 1947 in Empfang nehmen konnte (35). Dieser Entdeckung DOMAGKS verdanken wir indirekt die Entwicklung der modernen oralen Antidiabetika der Sulfonylharnstoff-Reihe rund 20 Jahre später.

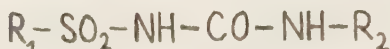
Doch bleiben wir noch in den 40er Jahren. Bereits während des II. Weltkrieges begannen - jedoch nur für einige Jahre - systematische Untersuchungen zur Aufdeckung und Klärung der in den damaligen Jahren zunächst noch als unerwünscht bezeichneten blutzuckersenkenden Nebenwirkung der in der Chemotherapie verwendeten Sulfonamidderivate (Marcel JANBON [geb. 1908], Auguste LOUBATIÈRES [geb. 1912] u. a.), ohne jedoch die schon damals mögliche therapeutische Anwendbarkeit beim Diabetes mellitus zu nutzen.

Zu den blutzuckersenkenden Sulfonamidderivaten werden nicht nur die eine Sulfonylharnstoffgruppe enthaltenden Substanzen gezählt, sondern auch diejenigen, die sich entsprechend ihrer Entstehung als Sulfonamide auffassen lassen. Die letztgenannten Sulfonamidderivate haben jedoch nie die Bedeutung der Sulfonylharnstoffe (SuH) erlangt; ihre blutzuckersenkende Wirkung ist an die Gruppierung



gebunden. Hierzu gehören die Thiodiazole und die Sulfonamidpyrimidine.

Die blutzuckersenkenden SuH leiten sich von folgender Grundstruktur ab:



Um die blutzuckersenkende Wirkung der SuH zu erhalten, darf die Sulfonylkarbonamidstruktur nicht verändert werden. Veränderungen sind nur an beiden Enden, an R_1 und R_2 , möglich. Die Substituenten können in weiten Grenzen variiert werden, es müssen jedoch R_1 mehr als zwei und R_2 mehr als ein C-Atom besitzen. Als günstigste Substituenten haben sich für R_1 aromatische Reste und für R_2 Alkylreste erwiesen.

Alle blutzuckersenkenden Sulfonamidabkömmlinge besitzen einen gleichartigen Wirkungsmechanismus und demzufolge auch ein gleiches Indikationsgebiet. Aus diesem Grunde möchte ich diese beiden Gesichtspunkte hier summarisch abhandeln.

Der Wirkungsmechanismus der blutzuckersenkenden Sulfonamidabkömmlinge unterscheidet sich grundlegend von dem der Biguanide; untereinander zeigen die einzelnen, in der Therapie des Diabetes mellitus verwendeten Sulfonamidabkömmlinge jedoch nur quantitative Unterschiede. Im Gegensatz zu den Biguaniden ist die Wirkungsweise der blutzuckersenkenden Sulfonamidabkömmlinge weitgehend geklärt.

Bereits in den Jahren 1942 - 1946 unternahm der Franzose Auguste LOUBATIÈRES wichtige Untersuchungen zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus eines blutzuckersenkenden Sulfonamidderivates (IPTD). Er konnte an Hand von Versuchen zeigen, daß für die blutzuckersenkende Wirkung dieser Substanzen ein funktionstüchtiges Pankreasgewebe vorhanden sein muß; bei Teilresektion zeigten die Sulfonamidderivate nur dann eine blutzuckersenkende Wirkung, wenn mindestens ein Sechstel bis ein Zehntel der normalen Pankreasmasse erhalten geblieben war. Bei dieser Wirkung handelt es sich, wie LOUBATIÈRES nachweisen konnte, um einen direkten Einfluß der blutzuckersenkenden Sulfonamidderivate auf das Pankreas und nicht etwa um eine Stimulierung höherer Nervenzellen, die dann ihrerseits sekundär auf das Pankreas wirken.

Im Verlaufe der Tierversuche bemerkte LOUBATIÈRES eine auffallende Ähnlichkeit der Form der Kurven der durch Sulfonamidgabe provozierten Hypoglykämie mit denen nach Insulinapplikation. Er vermutete daher folgerichtig, daß durch die blutzuckersenkenden Sulfonamidabkömmlinge eine Freisetzung endogenen Insulins erfolge, zumal er bei pankreatektomierten Hunden keine Hypoglykämie nach Sulfonamidgabe feststellen konnte.

Seine Untersuchungen an alloxandiabetischen Tieren im Jahre 1946 zeigten, daß ein zumindest teilfunktionsfähiges B-Zellsystem Voraussetzung für die blutzuckersenkende Wirksamkeit bestimmter Sulfonamid-derivate ist, diese also einen betazytotropen Effekt besitzen.

Nachdem das Vorhandensein einer ausreichenden Zahl funktionsfähiger Inselzellen als *conditio sine qua non* für die blutzuckersenkende Wirksamkeit bestimmter Sulfonamidderivate erkannt worden war, stellte sich die Frage, auf welche Art und Weise sie das Pankreas beeinflussen.

In den Jahren 1944 - 1946 beantwortete LOUBATIÈRES diese Fragen teilweise. In vielen Tierexperimenten konnte er unter der Wirkung von blutzuckersenkenden Sulfonamidabkömmlingen eine veränderte Morphe und veränderte Funktionszustände der B-Zellen im Sinne einer verstärkten innersekretorischen Aktivität beobachten (Hyperplasie, Hyperämie und Kernvergrößerung der B-Zellen) (36).

Als Mitte der 50er Jahre, nach der Wiederentdeckung der blutzuckersenkenden Wirkung bestimmter Sulfonamidabkömmlinge, eine Vielzahl von Wissenschaftlern sich erneut mit dem Wirkungsmechanismus dieser Substanzen beschäftigte, konnten die Forschungsergebnisse LOUBATIÈRES' bestätigt und ergänzt werden. Das wichtigste Ergebnis dieser Arbeiten war der Nachweis der Degranulation der B-Zellen als unmittelbare SuH Wirkung (W. GEPTS). Die Degranulation der B-Zellen bedeutet eine Freisetzung gespeicherten Insulins.

Die im Jahre 1955 zuerst von LOUBATIÈRES beschriebene B-Zellneubildung unter SuH-Einfluß ist in den folgenden Jahren heftig diskutiert worden. Wenn auch eine vorübergehende geringe B-Zellneubildung unter SuH-Wirkung

als gesichert angesehen werden darf (Wilfried GUSEK [geb. 1928], Joachim KRACHT [geb. 1924], Alfred BÄNDER [geb. 1914], Alfons HÄUSSLER [geb. 1920], Josef SCHOLZ [geb. 1909] u. a.), so ist ihr Einfluß auf die Blutzuckersenkung nur von untergeordneter Bedeutung und kann vernachlässigt werden.

Eine stärkere B-Zellneubildung wäre gleichzusetzen mit einer kurativen Wirkung der SuH-Therapie; diese konnte aber bisher nie beobachtet werden.

W. CREUTZFELDT äußerte sich schon im Jahre 1958 zu diesem Fragenkomplex:

" In einer der ersten zusammenfassenden Veröffentlichungen über die Sulfonylharnstofftherapie wurde bereits betont, daß der tablettenbehandelte Diabetiker zuckerkrank bleibt, also ein kurativer Effekt der oralen Therapie nicht besteht. Diese Feststellung hat auch heute noch Gültigkeit, nachdem die Sulfonylharnstoffe über 3 Jahre lang an Zehntausende von Diabetikern verabreicht worden sind. Von den wenigen Fällen, in denen nach Absetzen der Sulfonylharnstoffmedikation der Diabetes latent geworden war, was zu Beginn der Tablettenära als besonders aufregend empfunden wurde, haben alle nach kurzer Zeit wieder ihren Diabetes in alter Stärke bekommen. Übrigens handelte es sich bei diesen Patienten stets um leichte Fälle von Zuckerkrankheit, von denen bekannt ist, daß sie auch nach einer vorübergehenden strengen Diätbehandlung oder Insulingaben in ein kürzer oder länger dauerndes Stadium der Latenz treten können" (37).

Die Mitte der 50er Jahre aufgestellte Hypothese (A. LOUBATIÈRES, Klaus v. HOLT [geb. 1925] und Mitarbeiter u. a.), nach der die SuH-Therapie die Glukagonproduktion bremse und somit das noch vorhandene Insulin eine größere Wirksamkeit entfalten könne, ist bald widerlegt worden (W. CREUTZFELDT und Mitarbeiter u. a.).

Die betazytotrope Wirkung der blutzuckersenkenden Sulfonamidderivate ist seit 1957 erwiesen (Alfred BÄNDER u. a.), hingegen ist es bis heute noch unklar, ob diese Substanzen zusätzlich extrapankreatische Angriffspunkte besitzen.

Die direkte Beeinflussung extrapankreatischer endokriner Drüsen konnte weitgehend ausgeschlossen werden.

Von den in der überaus umfangreichen Literatur mitgeteilten extrapankreatischen Angriffspunkten der blutzuckersenkenden Sulfonamidderivate konnten sich bis heute nur einige Möglichkeiten in der Diskussion behaupten:

- a) Verstärkung der endogenen Insulinwirkung mit erhöhter peripherer Glukoseassimilation (Jürgen BEYER [geb. 1936], L. P. KRALL, K. SCHÖFFLING u. a.),
- b) Hemmung der Glukoneogenese (Albert E. RENOLD, Albert I. WINEGRAD u. a.),
- c) Steigerung der Glukoseverwertung in der Leber mit verminderter Glukoseabgabe und Zunahme des Leberglykogens (W. CREUTZFELDT u. a.).

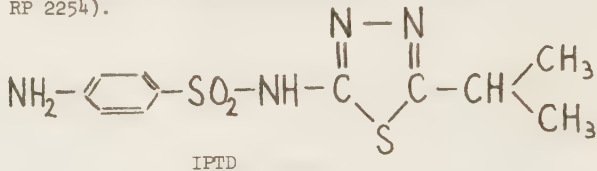
Zur letztgenannten Möglichkeit ist einschränkend zu sagen, daß es noch nicht geklärt ist, ob es sich hierbei um eine alleinige SuH-Wirkung oder um eine Insulinwirkung handelt. Für dieses Verhalten sind möglicherweise Enzymbeeinflussungen in der Leber verantwortlich zu machen.

Ferner sollen die blutzuckersenkenden Sulfonamidabkömmlinge den Fettstoffwechsel beeinflussen, indem sie unabhängig von der Insulinwirkung die Lipogenese hemmen (38).

Zum Indikationsgebiet der blutzuckersenkenden Sulfonamidderivate zählt der leichte bis mittelschwere Diabetes der höheren Altersklassen (falls nicht mit Diät allein einstellbar). Als untere Grenze des Manifestationsalters, von der ab eine Therapie mit diesen Substanzen erfolgreich erscheint, wird von den meisten Klinikern das 40. Lebensjahr genannt. Je kleiner bei solchen Diabetikern der exogene Insulinbedarf ist (oberer Grenzbereich : 20 - 30 Einheiten/die), um so günstiger liegen die Aussichten der Einstellbarkeit auf orale Antidiabetika. Viele Autoren wiesen auf Ausnahmen von dieser Regel hin. Bei adipösen Altersdiabetikern sollten sie jedoch erst nach Mißlingen der übrigen Therapiemöglichkeiten (Diät und ev. Biguanide) wegen der Mobilisation des körpereigenen Insulins, also des Hormons, das die Fettsynthese entscheidend fördert, versucht werden.

3.1. Thiodiazole

Im Jahre 1941 synthetisierte Josef KIMMIG (geb. 1909) in den Laboratorien der Universitäts-Hautklinik Kiel eine neue Sulfonamidverbindung, das p-Aminophenylsulfonamidisopropylthiodiazol (VK 57, IPTD, RP 2254).



KIMMIGs Lehrer, der Direktor der Universitäts-Hautklinik Kiel, Joseph VONKENNEL (1897 - 1963), verwendete diese Substanz zur Behandlung von Patienten mit Gonorrhoe.

Offenbar unabhängig von diesen Unternehmungen beschäftigten sich die beiden Franzosen Daniel BOVET (geb. 1907) und Pierre DUBOST ebenfalls mit dieser Substanz, die während des Krieges von der französischen Firma "Société Rhone-Poulenc" unter der Bezeichnung "RP 2254" übernommen worden war. BOVET und DUBOST berichteten über ihre Erfahrungen jedoch erst im Jahre 1944.

Da dieses neue Thiodiazolderivat in vitro eine antagonistische Wirkung auf das Wachstum von Typhusbazillen gezeigt hatte, ist es Anfang 1942 zur Bekämpfung einer Typhusepidemie, die infolge der Schwierigkeiten der Kriegszeit in der Gegend von Montpellier/Frankreich ausbrach, eingesetzt worden.

Die meisten dieser Patienten wurden in der Klinik für Infektionskrankheiten der Medizinischen Fakultät Montpellier behandelt, dessen damaliger Direktor, Marcel JANBON, sich zum Einsatz dieses neuen Sulfonamidpräparates entschloß. Insgesamt sind von ihm und seinen Mitarbeitern 30 Typhuskranken mit dieser Substanz behandelt worden, die zum Teil in recht hoher Dosierung, bis zu 12 g/die, angewandt wurde.

Bei vielen dieser mit IPTD behandelten Typhuskranken konnten JANBON und Mitarbeiter rätselhafte komatöse Zustände und neurologische Komplikationen, wie sie bei Hypoglykämien bekannt waren, beobachten. Sporadische Blutzuckerkontrollen ergaben auch tatsächlich hypoglykämische Zustände, für die zunächst das IPTD nicht verantwortlich gemacht wurde. Es handelte sich nämlich durchweg um Patienten, die durch die kriegsbedingte Unterernährung, durch die bei Typhus verabreichte Diät (nur geringe Mengen Milch und flüssige Breie) und durch die gleichzeitige Nebennierenaffektion zur Hypoglykämie neigten.

Diese rätselhaften Konvulsionen und Komata konnten durch - zufällige oder gezielte - Glukosegaben gebessert werden. Da dennoch drei Patienten unter der Therapie mit IPTD unter einer nicht genau feststellbaren Ursache - die später retrospektiv als extreme Hypoglykämie angesehen wurde - verstarben, entschloß sich JANBON, dieses neue Medikament überprüfen zu lassen. Er wendete sich an den Versuchsleiter des Physiologischen Institutes der Universität Montpellier, A. LOUBATIÈRES.

Am 13. Juni 1942 konnte LOUBATIÈRES nach einer einmaligen oralen Gabe von 0,25 g IPTD pro kg Körpergewicht bei einem nüchternen gesunden Hund einen länger anhaltenden Blutzuckerabfall bis auf 50 mg % erreichen. Vorher vergewisserte er sich jedoch in einem in-vitro-Versuch, daß IPTD den Ausfall der Blutzuckerbestimmungsmethode nach HAGEDORN-JENSEN nicht artifiziell beeinflusse.

In weiteren Versuchen konnte LOUBATIÈRES sogar eine Beziehung zwischen Sulfonamidkonzentration im Blut und Blutzuckerspiegel zeigen; ebenfalls konnte er beweisen, daß die Applikationsart, ob per os oder parenteral, für diese Wirkung unabhängig ist.

LOUBATIÈRES erfaßte sofort die weitreichende Konsequenz seiner Forschungsergebnisse und versuchte sogleich, wie in der Einleitung zu diesem Kapitel bereits aufgezeichnet, den Wirkungsmechanismus der Blutzuckersenkung dieser Sulfonamidsubstanzen zu ergründen. Diese Arbeiten sind sicher nicht unwesentlich durch den Umstand beeinflusst worden, daß LOUBATIÈRES sich gerade mit der Wirkung von Depotinsulin

am pankreatektomierten Hund beschäftigte. LOUBATIÈRES erkannte auch bald nach Forschungsaufnahme die Bedeutung des Pankreas für die blutzuckersenkende Wirksamkeit des IPTD.

Im Oktober 1942 berichtete LOUBATIÈRES auf dem in Montpellier tagenden Kongreß der französischen Psychiater und Neurologen über seine Forschungsarbeiten mit bestimmten Sulfonamidpräparaten.

Als am 11. November 1942 deutsche Truppen auch in den bisher unbesetzten Teil Frankreichs einmarschierten, konnte LOUBATIÈRES nur noch in einem Notlaboratorium des Chemischen Institutes der Universität Montpellier weiterarbeiten. Unter den schwierigen Bedingungen des Krieges setzten LOUBATIÈRES wie auch Jean LA BARRE und Jean REUSE, die beiden letzteren am Pharmakologischen Institut der Universität Brüssel, ihre Forschungsarbeiten zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus der Blutzuckersenkung nach Gabe bestimmter Sulfonamidverbindungen fort (39).

Diese Forschungsarbeiten konnte LOUBATIÈRES im Juni 1944 zur Grundlage seiner zweiten Dissertation machen. Wenige Monate später berichtete er vor der "Société de Biologie" in Paris über mehrere blutzuckersenkende Thiodiazolderivate.

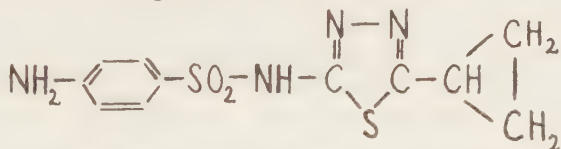
Bereits im Jahre 1946 schlug LOUBATIÈRES aufgrund seiner Forschungsergebnisse die Anwendung von Thiodiazolen bei Diabetikern vor. Diese Therapieempfehlung, wie auch die diesbezüglichen umfangreichen Forschungsarbeiten, fanden damals bei den Medizinern Europas keine Beachtung, nicht einmal in Frankreich selbst. Sicher ist dies auf die schwierigen Kriegs- und Nachkriegsverhältnisse zurückzuführen sowie auf einen gewissen Skeptizismus Substanzen gegenüber, die zur oralen Behandlung des Diabetes mellitus geeignet sein sollten.

Abgesehen von der vorübergehenden Anwendung bei drei Patienten ist auch tatsächlich in der damaligen Zeit kein blutzuckersenkender Sulfonamidabkömmling in der Therapie des Diabetes mellitus systematisch eingesetzt worden. Diese drei Diabetiker sind in den Jahren 1942 - 1946 von JANBON in Zusammenarbeit mit LOUBATIÈRES mit der Thiodiazolverbindung IPTD behandelt worden, worüber letzterer allerdings erst im Jahre 1955 berichtete.

Bei diesen drei Patienten handelte es sich um eine 30jährige Frau, bei der IPTD erfolgreich eingesetzt wurde - und um zwei Mädchen im Alter von 14 und 18 Jahren, bei welchen die orale Diabetes-therapie versagte. So zeichnete sich bereits damals das Indika-tionsgebiet der blutzuckersenkenden Sulfonamidderivate ab.

Diese Arbeiten LOUBATIÈRES habe ich deshalb etwas ausführlicher dargelegt, weil sie die erste wissenschaftlich begründete und sys-tematische Erforschung der blutzuckersenkenden Wirkung bestimmter Sulfonamide, speziell der Thiodiazole, darstellen. Wenn auch die untersuchten Substanzen damals keinen Eingang in die systematische Diabetestherapie fanden, so haben doch ein großer Teil LOUBATIÈRES' Forschungsergebnisse bis heute ihre Gültigkeit behalten.

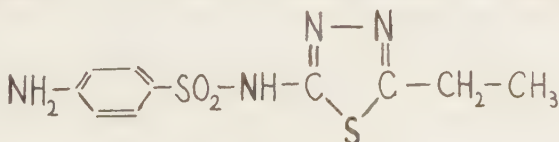
Kurz nach dem II. Weltkrieg beschäftigten sich in den USA - unter Beachtung der Forschungsergebnisse von LOUBATIÈRES und JANBON - Ko Kuel CHEN (geb. 1898), Robert C. ANDERSON und Nila MAZE ebenfalls mit Thiodiazolen. An Tieren erforschten sie die blutzuckersenkende Wirkung von 2-Sulfanilamido, 5-cyclopropyl 1,3,4 thiodiazol und kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie LOUBATIÈRES.



2-Sulfanilamido, 5-cyclopropyl 1,3,4 thiodiazol

Ihre im Jahre 1946 publizierten Forschungsergebnisse sind jedoch ebensowenig beachtet worden wie die im Folgenden kurz erwähnten Beiträge anderer Wissenschaftlicher zum Gebiet der blutzuckersenkenden Thiodiazole.

Im Jahre 1950 berichtete E. KNOFF über hypoglykämische Reaktion bei der Anwendung des Chemotherapeutikums "Globucid", dem nächstniederen Homologen des IPTD, das statt der Isopropylgruppe eine Äthylgruppe enthielt.

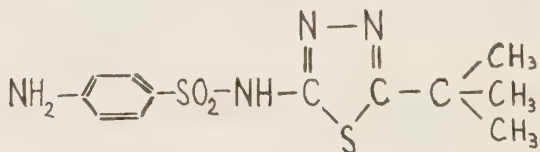


Globucid

Im gleichen Jahr erschien in der bekannten amerikanischen Fachzeitschrift "The American Journal of Medical Sciences" ein Beitrag von Bernardo Alberto HOUSSAY (1887 - 1971), der sich eingehend mit diesen Problemen befaßte. Selbst diese Abhandlung führte weder in den USA noch in Europa zu weiterer Bearbeitung dieses Forschungsgebietes, ganz zu schweigen von der Entwicklung eines in der oralen Diabetes-therapie einsetzbaren Medikamentes.

Erst nach dem Bekanntwerden der in Deutschland von FRANK und FUCHS erfolgreich in die Diabetestherapie eingeführten Sulfonylharnstoffe - worüber im nächsten Kapitel berichtet wird - ist in Frankreich das IPTD bei Diabetikern therapeutisch angewendet worden (40). Als Maximaldosis wurde 3 g/die angegeben.

Das ebenfalls in Frankreich angewandte Thiodiazolderivat p-Aminobenzolsulfamidotertiobutylthiodiazol (RP 2259, Glybuthiazol, Glipasol[®]), ist nach kurzer Zeit aus dem Handel gezogen worden, da mehrfach unter seiner Anwendung Leberschäden beobachtet worden waren.



RP 2259

3.2 Sulfonylharnstoffe der I. Generation

Die oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp sind in den vergangenen 20 Jahren zu einem wesentlichen Bestandteil der Therapie des Diabetes mellitus geworden. Zur sogenannten I. Generation werden Sulfonylharnstoffe gezählt, die bei einer Dosierung im Gramm-Bereich eine blutzuckersenkende Wirkung zeigen, während die Sulfonylharnstoffe der sogenannten II. Generation (s. S. 55 ff) unter anderem bereits bei einer im mg-Bereich liegenden Dosierung eine Senkung des Blutzuckers hervorrufen.

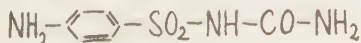
Ihre blutzuckersenkenden Eigenschaften bemerkte man offensichtlich erstmals bei dem von der "Chemischen Fabrik v. HEYDEN, Dresden-Radebeul" im Jahre 1951 kurzfristig als Chemotherapeutikum in den Handel gebrachten Präparat "Loranil". Hierbei handelte es sich um das von Erich HAACK (1904 - 1968) synthetisierte N₁-Sulfanilyl-N₂-isopropylcarbamid.



Loranil

Das "Loranil" zeigte als mittellang wirkendes Sulfonamid eine gute chemotherapeutische Wirksamkeit, ist jedoch wegen auftretender Nebenwirkungen, die als Hypoglykämien erkannt wurden (Hellmut KLEIN-SORGE [geb. 1920], E. HAACK, H. BARTH u. a.), wieder zurückgezogen worden.

Die Gruppe der Sulfonylharnstoffe wurde erstmals ab 1939 von E. HAACK, E. CARSTENS und Mitarbeitern synthetisiert und einer eingehenden pharmakologischen Prüfung unterzogen. Hierbei bemerkte man die gute chemotherapeutische Wirksamkeit und die äußerst geringe akute Toxizität der niederen Glieder dieser Reihe. Aus den Forschungsarbeiten ist zunächst das vorwiegend in der Urologie angewandte "Euvernil", ein unsubstituierter Sulfanilylharnstoff, hervorgegangen. Das "Euvernil", ebenfalls von der "Chemischen Fabrik v. HEYDEN" hergestellt, ist recht schnell durch die Nieren ausgeschieden worden; E. HAACK suchte daher nach länger wirkenden Sulfonylharnstoffen, wobei er die bereits erwähnte Isopropylverbindung ("Loranil") auswählte.



Euvernil

Die blutzuckersenkende Komponente des "Loranil" ist damals als unerwünschte Nebenwirkung angesehen worden; eine diesbezügliche therapeutische Anwendung beim Diabetiker erfolgte nicht. Da man bei der Durchsicht der Literatur nach analogen "Nebenwirkungen" auf das "IPTD" (s. S. 38 ff) stieß, ist zunächst die in beiden Verbindungen enthaltene Isopropylgruppe für die Blutzuckersenkung verantwortlich gemacht worden. Diese Vermutung mußte fallengelassen werden, als Hellmut KLEINSORGE, der damalige Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Jena, in den Jahren 1951/52 ein neues, diese Gruppierung nicht aufweisendes Sulfonamid, auf seine chemotherapeutische Verwendbarkeit überprüfte. Bei diesem von E. CARSTENS im Jahre 1949 auf Anregung von E. HAACK synthetisierten N₁-Sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid (Versuchsbezeichnung CA 1022) konnte H. KLEINSORGE wiederum neben der chemotherapeutischen Wirkung eine Blutzuckersenkung beobachten. Diese Substanz ist von ihm wegen der chemotherapeutischen Eigenschaften als Antidiabetikum und wegen der hypoglykämischen als Chemotherapeutikum abgelehnt worden. Daraufhin brachte sie die "Chemische Fabrik v. HEYDEN" zunächst nicht in den Handel.

Obwohl H. KLEINSORGE diese wichtigen Untersuchungen bereits in den Jahren 1951/52 durchführte, publizierte er aus äußeren Gründen erst im Jahre 1956 darüber. In dieser historisch bedeutsamen Arbeit schrieb er:

"An 94 Patienten und Versuchspersonen (10 Ärzte der Klinik) wurde die Wirkungsweise der Verbindung (CA 1022 - der Verfasser) eingehend überprüft, wobei wir neben der Kontrolle des Blutbildes, der Leber- und Nierenfunktion laufend Blutzucker- und Sulfonamidspiegelbestimmungen durchführten sowie die Ausscheidung im Urin und teilweise im Stuhl und Schweiß überwachten Bei der therapeutischen Anwendung in den üblichen Indikationsgebieten der Sulfonamidtherapie kam es in 12 Fällen, obgleich teilweise zusätzlich 50 - 100 g Traubenzucker täglich gegeben wurden, zu einem hypoglykämischen Schockzustand, ohne daß klinisch ein sicherer Zusammenhang mit irgendwelchen konstanten Faktoren (Geschlecht, Alter, Konstitution, Diagnose, Vorbehandlung u. a.) nachgewiesen werden konnte

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen veranlaßten uns damals zu der Empfehlung, die Verbindungen nicht ohne weitere Klärung der Auswirkungen, insbesondere der durch den hohen Blutspiegel und die langsame Ausscheidung gekennzeichneten Depotwirkung

und des blutzuckersenkenden Effektes zur allgemeinen Anwendung zu bringen. Für die Sulfonamid-Indikation (Pneumonien, Zystopyelitiden u. a.), bei denen wir wie FRANKE und FUCHS trotz niedriger Dosierung teilweise durchaus günstige Ergebnisse erzielten, erschien mir das Präparat wegen seiner im Einzelfalle nicht vorauszusehenden Wirkung auf den Blutzucker zu gefährlich, auch wenn gleichzeitig prophylaktisch Traubenzucker verabreicht wurde.

Für die Ablehnung als perorales Antidiabetikum war u. a. auch ausschlaggebend:

1. Die Möglichkeit, daß nicht absehbare toxische Schädigungen im Verlauf einer Dauerbehandlung mit einem Sulfonamid auftreten, das zwar eine geringe Toxizität aufweist, aber bei relativ niedriger Dosierung einen langanhaltenden, relativ hohen Blutspiegel hervorruft, d. h. sehr langsam ausgeschieden wird.
2. Die Gefahr einer generellen Sulfonamidresistenz der Bakterien bei der laufenden Behandlung von Diabetikern, die ja gerade in besonderem Maße zu Infektionen neigen.

Aus diesen Gründen erfolgte auch keine Veröffentlichung unserer Ergebnisse, die wir allerdings den der Entwicklung der Verbindung Beteiligten bekanntgegeben haben.

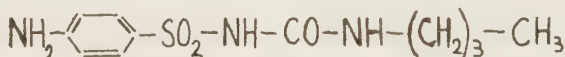
Die mich damals zur Vorsicht mahnenden Fragestellungen erscheinen mir auch heute noch nicht endgültig geklärt

Wie ich schon auf der 18. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Bad Homburg (am 5. Oktober 1955 - der Verfasser) darlegte, will ich in keiner Weise die Verdienste der an der systematischen Erprobung als Antidiabetikum beteiligten Kliniker schmälern, insbesondere des leider so früh verstorbenen H. FRANKE, der als erster den Mut dazu aufbrachte" (41).

Die blutzuckersenkende Wirkung bestimmter Sulfonamidsubstanzen ist also bis Mitte der 50er Jahre therapeutisch nicht genutzt worden. Im Gegenteil, die Kliniker sahen sie als unerwünschte Nebenwirkung an. Da es sich bei den betreffenden Präparaten, z. B. "IPTD", "Globucid", "Loranil" u. a., um verbreitete und in die Chemotherapie mit Erfolg eingesetzte Sulfonamidkörper handelte, lag der Gedanke nahe, daß die beobachteten hypoglykämischen Nebenwirkungen bedingt seien durch die ungünstige Ernährungslage der Bevölkerung in der Kriegs und Nachkriegszeit bzw. sie an individuelle oder auch an jahreszeitliche Komponenten gebunden sei. Aus diesen Erwägungen heraus erfolgte ab 1953 die nochmalige Untersuchung dieser Substanzen, zumal sich mittlerweile die Verhältnisse in Deutschland normalisiert hatten.

Zunächst noch unabhängig voneinander sind ab 1953 verschiedene Sulfo-
namidverbindungen in den Laboratorien der Firmen "C. A. BOEHRINGER &
Söhne GmbH, Mannheim-Waldhof" und der "Farbwerke HOECHST, Frankfurt
a. M.-Hoechst", synthetisiert und untersucht worden. Ab Mitte der
50er Jahre entschlossen sich beide Firmen, die diesbezüglichen
Forschungsarbeiten gemeinsam weiterzuführen.

Nachdem E. HAACK in die Medizinischen Forschungslaboratorien der
Firma "BOEHRINGER, Mannheim" wechselte, beschäftigte er sich auch
dort mit Sulfonamidverbindungen. Zusammen mit seinen Mitarbeitern
synthetisierte er im Jahre 1953 eine Sulfonylharnstoffverbindung
(N₁-Sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid), die unter der Versuchsbezeich-
nung BZ 55 erforscht wurde und klinische Bedeutung erlangen sollte.



Carbutamid (BZ 55, CA 1022, Nadisan [®], Invenol [®], Oranil [®])

Aus diesen neuerlichen Forschungsarbeiten sind die bedeutenden kli-
nischen Untersuchungen und weitreichenden Ergebnisse der beiden
Berliner Ärzte H. FRANKE und J. FUCHS, die mit ihren Arbeiten eine
neue Ära der Diabetestherapie einleiteten, hervorgegangen. Retro-
spektiv schrieb hierüber im Jahre 1957 J. FUCHS:

"Als wir im Februar 1954 den Sulfonylharnstoff BZ 55 (N₁-
sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid) zur klinischen Erprobung
erhielten (Herst. Firma: "BOEHRINGER, Mannheim"), war von
einer blutzuckersenkenden Wirkung nichts bekannt. Auch bei
diesem Präparat, das als Chemotherapeutikum mit Depotwir-
kung und geringer Toxizität deklariert war, fielen uns neu-
rologische Symptome auf, die durch einen von uns (FUCHS) als
hypoglykämische Effekte erkannt wurden. Diese zentralner-
vösen Störungen wurden nur bei wenigen - stoffwechselgesun-
den - Patienten auffällig, denen wir wegen unzureichender
chemotherapeutischer Wirksamkeit eine höhere Dosis verord-
neten. Die Symptomatik war gekennzeichnet durch einen Ver-
wirrheitszustand mit wechselnden Begleiterscheinungen:
psychomotorischer Unruhe, lallender Sprache, Somnolenz usw.
Da das Auftreten dieser Erscheinungen offenbar von der Do-
sis und der daraus resultierenden Hypoglykämie abhängig
war, wurde zunächst versucht, bei Gesunden die blutzucker-
senkende Wirkung mit kleinen Dosen zu reproduzieren. Nach-
dem uns dies gelungen war, ohne daß Schocksymptome oder
toxische Reaktionen auftraten, begannen wir im März 1954
mit der Anwendung dieser Substanz bei Diabetikern.

Unser Vorgehen war in der ersten Zeit verständlicherweise uneinheitlich und sehr vorsichtig, da Anhaltspunkte über Dosierungshöhe und -dauer sowie Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Kliniken fehlten" (42).

Vergleichsmöglichkeiten mit einer anderen deutschen Klinik hätten wohl sein können, denn das 1951/52 von H. KLEINSORGE in Jena überprüfte CA 1022 war identisch mit dem BZ 55 (vergl. S. 44).

Die erste Publikation von H. FRANKE und J. FUCHS über ihre klinischen Forschungsarbeiten mit dem BZ 55 erschien in der "Deutschen Medizinischen Wochenschrift" am 7. Oktober 1955 unter dem Titel: "Ein neues antidiabetisches Prinzip". Mit gutem Recht können wir diese Publikation als "klassische Arbeit", die die gesamte Therapie des Diabetes in der Folgezeit wesentlich beeinflusste, bezeichnen:

"BZ wurde bei gesunden Personen, zunächst im Selbstversuch, angewandt. Hierbei stellte der eine von uns (FUCHS) als erster eine auffällige Müdigkeit, Schweißausbruch, Hungergefühl, Zitterigkeit sowie eine gewisse Euphorie fest. Die entsprechend durchgeführten Blutzuckerbestimmungen zeigten ausgesprochen hypoglykämische Effekte" (43).

Das große Verdienst der beiden am Auguste-Viktoria-Krankenhaus in Berlin-Schöneberg tätigen Ärzte, H. FRANKE und J. FUCHS, bestand darin, die hypoglykämische Wirkung der genannten Substanz nicht als "unerwünschte Nebenwirkung" abgetan und aus dem Versuchsprogramm gestrichen zu haben, sondern in dieser "Nebenwirkung" eine mögliche therapeutische Anwendung bei Diabetikern zu sehen.

Eine neue Aufgabe war gestellt: "Sollte diese Substanz, die beim Stoffwechselgesunden zu einer drastischen, auch subjektiv registrierbaren Senkung des Blutzuckers führte, auch bei Diabetikern anwendbar sein?" H. FRANKE und J. FUCHS begaben sich unverzüglich an die Lösung dieser Frage.

Mehr als 18 Monate intensive Forschungsarbeit an Stoffwechselgesunden und an rund 50 Diabetikern führte dann zu Ergebnissen, die H. FRANKE und J. FUCHS in die kurzen Worte faßten:

"Aus all diesen Wirkungen erkennen wir in dem Präparat BZ 55 also nicht ein Sulfonamid mit toxischer oder zufällig-symptomatischer Blutzuckersenkung, sondern einen Wirkstoff, der

... die gesamte Stoffwechsellage des Diabetikers verbessert.
... Da wir bei den von uns angewandten Dosen (1 - 3 g/die-der Verfasser) keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen sahen, empfehlen wir die klinische Anwendung des BZ 55 auf möglichst breiter Basis" (44).

Die beiden Autoren waren damals allerdings noch auf der Grundlage tierexperimenteller Forschungen anderer Autoren (s. S. 36) der später widerlegten Ansicht, daß diese Substanzen über eine Hemmung der A-Zellen des Pankreas und des Glukagons wirken.

Noch während der Drucklegung zu der mehrfach von mir zitierten Arbeit "Ein neues antidiabetisches Prinzip", verstarb im Juli 1955 Prof. Dr. Hans FRANKE, ärztlicher Direktor und Chefarzt der I. Inneren Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses Berlin-Schöneberg, im 46. Lebensjahr. Nach diesem für die medizinische Welt schmerzlichen Verlust, übernahm Ferdinand BERTRAM, Chefarzt der II. Medizinischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbek, die führende Position in der weiteren klinischen Erforschung des BZ 55.

Ebenfalls am 7. Oktober 1955 veröffentlichten in der "Deutschen Medizinischen Wochenschrift" F. BERTRAM und seine Mitarbeiter Elinor BENDFELDT (geb. 1923) und Hellmut OTTO (geb. 1925) ihre klinischen und Johann Daniel ACHELIS (1898 - 1963) und Klaus HARDEBECK (geb. 1920), beide von den Medizinischen Forschungslaboratorien der Firma "BOEHRINGER, Mannheim", ihre tierexperimentellen Forschungsergebnisse über das BZ 55.

Das BZ 55 zeigte bei der klinischen Anwendung eine gute Verträglichkeit und insbesondere konnten keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden. Schon in diesen ersten Arbeiten war vermerkt, daß BZ 55 bei jugendlichen Diabetikern - auch in hoher Dosierung - nahezu wirkungslos war und nur beim sogenannten Altersdiabetes gute anti-diabetische Wirkung entfaltete.

Bereits kurz vor diesen am 7. Oktober 1955 publizierten Forschungsergebnissen referierten J. D. ACHELIS, E. HAACK und K. HARDEBECK auf der vom 4. bis 7. September 1955 in Graz stattgefundenen 22. Tagung

der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft über ihre tierexperimentellen Arbeiten mit BZ 55.

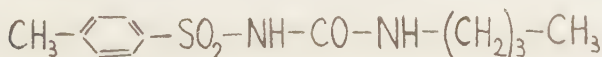
Auf dieser Tagung stellte sich heraus, daß unabhängig von der Firma "BOEHRINGER, Mannheim", auch in den Forschungslaboratorien der "Farbwerke HOECHST" Sulfonylharnstoffe mit gleicher Zielstellung erforscht wurden und ähnliche Ergebnisse erzielt werden konnten.

F. BERTRAM teilte seine klinischen Ergebnisse mit BZ 55 erstmals am 5. Oktober 1955 auf der 18. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Bad Homburg mit (45).

Auf der gleichen Tagung berichtete Georg STÖTTER (geb. 1905) über seine ersten klinischen Erfahrungen (46) mit dem von den "Farbwerken HOECHST" synthetisierten Sulfonylharnstoff N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N'-butylcarbamid (D 860), während W. CREUTZFELDT über diesbezügliche experimentelle Grundlagen referierte (47).

Seit dem 15. Januar 1956 wurden BZ 55-Präparate unter der Bezeichnung "Nadisan" (BOEHRINGER, Mannheim), "Invenol" (HOECHST) und einige Monate später von der Firma "VEB Chemische Fabrik v. HEYDEN, Dresden-Radebeul" als "Oranil" in den Handel gebracht.

Das BZ 55 (Trivialname: Carbutamid) wies neben seiner antidiabetischen noch die eigentliche bakteriostatische Sulfonamidwirkung auf. Wegen der Befürchtung, es könnte sich eine Keimresistenz entwickeln, ist nach weiteren Sulfonylharnstoffen gesucht worden, die zwar noch die blutzuckersenkende Wirkung, aber keinen bakteriostatischen Einfluß mehr ausübten. Als man erkannt hatte, daß für den bakteriostatischen Effekt die paraständige Aminogruppe am Benzolkern verantwortlich ist, diese aber für die blutzuckersenkende Wirkung keine Bedeutung hat, ist in der Folgezeit dem D 860 (Trivialname: Tolbutamid), bei dem diese Aminogruppe durch eine CH₃ Gruppe ersetzt wurde, der Vorzug gegeben worden.



Tolbutamid (D 860, Rastinon[®], Artosin[®], Orabet[®])

Gustav EHRHART (geb. 1894) berichtete über entsprechende Tierversuche im Februar 1956.

Bereits im August 1955 war fünf großen deutschen Kliniken - in Ost und West - Tolbutamid zur klinischen Erprobung übergeben worden, worüber sie gemeinsam in der "Deutschen Medizinischen Wochenschrift" am 25. Mai 1956 berichteten. Im einzelnen gliederte sich diese Gesamtdeutsche Studie wie folgt auf (48).

	Untersucher	Fall- zahl	
Med. u. Nervenklinik d. Städt.Kr.-Anst. Augsburg Direktor: Prof. Dr. G. Stötter	Stötter, Seidler	200	stationäre Einstellung und Dauerkontrolle
I. Med. Univ.-Klinik Frankfurt/M. Direktor: Prof.Dr.F.Hoff	Pfeiffer Schöffling, Steigerwald	43	stationäre Einstellung und Dauerkontrolle
		130	ambulante Einstellung und Dauerkontrolle
Med. Univ.-Klinik Frei- burg/Br. Direktor: Prof. Dr. L. Heilmeyer	Creutzfeldt, Schlagint- weit	64	stationäre Einstellung und Nachkontrolle
Diabetikerheim Garz/Rügen u. Karlsburg Anstalt zur Erforschung u. Behandlung der Zucker- krankheit, Direktor: Prof. Dr. G. Katsch	Mohnike, Ulrich	315	stationäre Einstellung und Nachkontrolle
I. und II. Med. Univ.- Klinik München Direktor: Prof. Dr.Dr.H.Bodechtel	Stich, Maske, Marx, Ehrhart	29	stationäre Einstellung und Nachkontrolle
			781

Resultierend aus dieser Studie kann zusammenfassend vom D 860 gesagt werden, daß es sich auch bei langdauernder Verabreichung von 20 - 100 mg/kg/die um eine wirksame und gut verträgliche Substanz handelt. Die gute Resorption vom Darm aus gewährleistet einen zuverlässigen Effekt der oralen Medikation. Vergleichende klinische Studien zwischen BZ 55 und D 860 zeigten keine nennenswerten Unterschiede in ihrer Wirkung auf den Stoffwechsel. Die Präparate konnten unter Beibehaltung der Dosis gegeneinander ausgetauscht werden, obwohl allgemein dem BZ 55 eine stärkere blutzuckersenkende Wirkung zugesprochen wird. Bei beiden Substanzen treten unerwünschte Nebenwirkungen (Urtikaria, Verdauungsstörungen) nur in vereinzelten Fällen auf - beim BZ 55 etwas häufiger als beim D 860.

Pathologisch-morphologische Veränderungen an inneren Organen ließen sich bis heute nicht nachweisen. In sehr seltenen Fällen sind nach BZ 55 - seinem Sulfonamidcharakter entsprechend - Agranulozytosen beschrieben worden, wobei sich die Blutbildveränderungen nach Absetzen des Präparates und unter der üblichen Therapie rasch normalisierten. Ebenfalls auf die chemotherapeutische Sulfonamidwirkung des BZ 55 ist die bei seiner Anwendung auftretende Änderung der Darmflora zurückzuführen, die sich jedoch nur in seltenen Fällen klinisch auswirkt.

Aus diesen Gründen und auch wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung ist das BZ 55 mit den Worten H. MEHNERTs wohl umfassend charakterisiert:

".... könnte man vom BZ 55 sagen, daß es ein zu gutes Antidiabetikum ist, um allgemein als bakteriostatisches Chemotherapeutikum verwendet zu werden, und daß es ein zu gutes Chemotherapeutikum darstellt, als daß es noch länger zur Dauertherapie bei Diabetikern Anwendung finden dürfte. Der Indikationsbereich des BZ 55 sollte deshalb beschränkt werden: 1. auf jene wenigen Patienten, die evtl. gegenüber D 860 überempfindlich sind, und 2. vorübergehend auf Diabetiker, die vor oder während der D 860-Therapie eine mit BZ 55 beeinflussbare leichtere Infektion erleiden" (49).

In ähnlicher Weise äußerte sich im Jahre 1957 G. MOHNIKE (50). Bei Einhaltung des Indikationsbereiches sind Primär- und Sekun-

därversager in vertretbaren Grenzen, wobei letztere besonders dann eintreten, wenn die Patienten die empfohlene Diät nicht einhielten. Allerdings sind Sekundärversager auch beschrieben worden infolge Fortschreitens der Erkrankung (51).

Als therapeutische Dosen wurden für BZ 55 0,5 - 1,5 g/die und für D 860 0,5 - 2,0 g/die angegeben.

In den USA ist das BZ 55 wegen seiner ihm noch anhaftenden bakteriostatischen Wirkung und wegen angeblich zu häufiger Nebenwirkungen nicht zugelassen worden, so daß dort das Tolbutamid unter dem Handelsnamen "Orinase" am häufigsten zur oralen Diabetestherapie eingesetzt wurde.

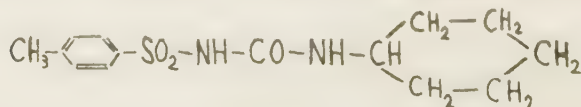
In Deutschland ist seit September 1956 das D 860 unter den Bezeichnungen "Rastinon" (HOECHST), "Artosin" (BOEHRINGER, Mannheim) und "Orabet" (VEB Chem. Fabrik v. HEYDEN) im Handel.

Das Tolbutamid (D 860) entwickelte sich in den folgenden Jahren zum Standardpräparat der oralen Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffderivaten. Bis heute stellt es auch den Gradmesser zur Prüfung neuer Antidiabetika dar.

Schon Ende der 50er Jahre sind erneut unzählige Sulfonylharnstoffderivate synthetisiert und einige von ihnen klinisch erprobt worden. Da diese Substanzen - mit Ausnahme der im nächsten Kapitel genannten Sulfonylharnstoffderivate der II. Generation - keine breite klinische Anwendung fanden bzw. in Deutschland nicht angewendet wurden, möchte ich sie nur kurz erwähnen:

1-Cyclohexyl-3-p-Tolylsulfonyl-Carbamid (K 386, D 970):

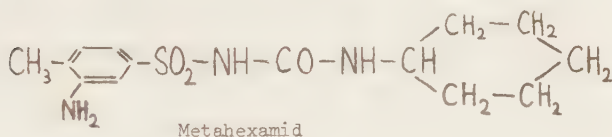
Es unterscheidet sich vom Tolbutamid lediglich durch einen Cyclohexyl-Rest anstelle des Butyl-Restes und entspricht in seiner Wirkung dem D 860. Ab 1957 erfolgte die pharmakologische Prüfung bei der Firma "Carlo ERBA, Mailand", die diese Substanz als "Diaboral" in Italien in den Handel brachte.



Diaboral

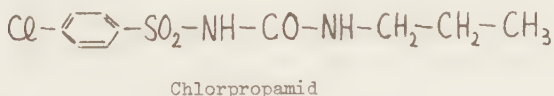
N-(3-amino-4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-Cyclohexylcarbamid
(Metahexamid, WP 40, D 301):

Tierexperimentelle Erforschung des Metahexamid im Jahre 1959 in den USA (The UPJOHN Comp., Kalamazoo, Mich./USA) erweckte wegen seiner starken Wirksamkeit zunächst große Hoffnungen. Aus der klinischen Erprobung mußte es jedoch wegen stärkerer Leberschädigung zurückgezogen werden.



N-(p-chlorbenzolsulfonyl)-N'-propylcarbamid (Chlorpropamid,
P 607, D 810):

Das Chlorpropamid kam seit 1958 vor allem in den Vereinigten Staaten als "Diabinese" (PFIZER & Co., Brooklyn 6, N. Y./USA) zur klinischen Anwendung. In Deutschland ist es Mitte der 60er Jahre als "Diabetoral" (BOEHRINGER, Mannheim) bzw. "Chloronase" (HOECHST) auf den Markt gekommen. Es unterscheidet sich vom Tolbutamid durch eine stärkere blutzuckersenkende Wirkung, wodurch eine geringere Dosierung möglich ist (0,25 - 0,50 g/die). Die stärkere Blutzuckersenkung ist jedoch durch eine höhere Toxizität er-



kauft worden, und W. CREUTZFELDT empfiehlt daher, Chlorpropamid höchstens den Patienten zu geben, die auf D 860 bzw. BZ 55 ungenügend ansprechen.

Durch die seit Ende der 60er Jahre im klinischen Einsatz sich befindenden Sulfonylharnstoffderivate der II. Generation ist dieses Problem hinfällig geworden.

Das Chlorpropamid wird von manchen Autoren schon der II. Generation zugerechnet bzw. als Übergang zu dieser angesehen.

3.3. Sulfonylharnstoffe der II. Generation

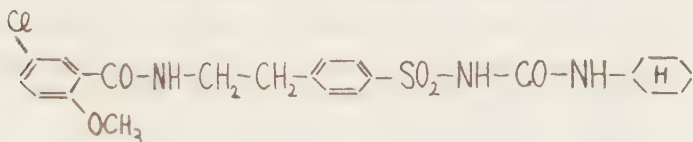
Mit der klinischen Anwendung der in diesem Kapitel genannten Sulfonylharnstoffderivate (SuH) begann eine neue Ära in der oralen Diabetestherapie: Die Ära der Sulfonylharnstoffe der II. Generation. Während die älteren Mittel (z. B. Carbutamid und Tolbutamid) noch in Gramm-Mengen verordnet werden mußten, wirken diese neuen Substanzen (Glibenclamid, Glibornurid, Glisoxepid und Gliquidon) bereits im mg-Bereich blutzuckersenkend. Nach einigen Autoren (Horst GUTSCHE [geb. 1925] u.a.) berechtigt die Dosierung im mg-Bereich allein noch nicht, eine Substanz der II. Generation zuzuordnen. Sie berücksichtigen zusätzlich noch andere Charakteristika, wie das Verhalten des Plasma - Insulinspiegels und die Glukosefreundlichkeit unter der Therapie. Nach diesen Gesichtspunkten werden die Maximen der II. Generation von den vier genannten Substanzen nur vom Glibenclamid vollständig erfüllt, vor allem in Bezug auf die Dynamik der Insulinsekretion.

Bei der Therapie mit diesen Substanzen ist eine Besonderheit zu berücksichtigen: Nach etwa 3 bis 6 Wochen der Anwendung kommt es häufig zur Hypoglykämieeigung, weshalb die Patienten in diesem Zeitraum besonders intensiv zu überwachen sind und die Dosis gegebenenfalls zu reduzieren ist. Für dieses Verhalten sind zwei mögliche Ursachen in der Diskussion. Einmal wird die im Laufe der Behandlung eingetretene Verbesserung der gesamten Stoffwechsellaage dafür verantwortlich gemacht, zum anderen auch die bereits beschriebene B-Zellneubildung als Ursache angesehen. Um diese zweite Möglichkeit ist es jedoch in den letzten Jahren ruhig geworden, möglicherweise ist auch hier die - zwar gesicherte - B-Zellneubildung zu vernachlässigen.

Mit Hilfe der SuH der II. Generation konnte einem größeren Patientenkreis als zuvor die orale Diabetestherapie ermöglicht werden. Sogar bei Sekundärversagern unter der Therapie mit SuH der I. Generation wird vielfach mit diesen neuen Substanzen noch ein Erfolg

erzielt. Der Indikationsbereich gegenüber den SuH der I. Generation änderte sich nicht.

Die Ära der Sulfonylharnstoffe der II. Generation nahm ihren Anfang im Jahre 1966. In den Forschungslaboratorien der Firmen "BOEHRINGER, Mannheim" und "HOECHST" ist nach eingehender Prüfung von ca. 8000 Verbindungen ein Sulfonylharnstoffderivat, das eine zweihundertmal stärkere blutzuckersenkende Wirkung aufweist als das Tolbutamid, gefunden worden. Es handelt sich um das N-(4-[5-chlor-2-methoxybenzamido]-äthyl)phenyl-sulfonyl-N'-cyclohexyl-carbamid, das unter der Prüfbezeichnung HB 419 (Generic name: Glibenclamid) sich zunächst in tiereperimenteller Erforschung und von 1967 bis Anfang 1969 in klinischer Erprobung befand. Als



Glibenclamid (HB 419, Daonil[®], Euglucon[®])

erste berichteten Walter AUMÜLLER (geb. 1909) und Mitarbeiter (gemeinsames Forschungs-Team der beiden genannten Firmen) 1966 über tiereperimentelle Ergebnisse. Die pharmakologischen und toxischen Daten ergaben, daß das HB 419 gegenüber dem Tolbutamid einen wesentlich günstigeren therapeutischen Index besitzt.

Bereits im Jahre 1969 publizierten Hellmut MEHNERT und Elfriede KARG (geb. 1933) ihre Erfahrungen bei der Behandlung von 300 Diabetikern mit dieser neuen Substanz. In dieser ersten umfassenden Publikation klinischer Ergebnisse schrieben sie:

"Besonders erfreulich ist das Ergebnis der Prüfung auf Organtoxizität (82 Patienten) und allgemeine Verträglichkeit (300 Patienten). Auf Grund der Untersuchungen von Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten ließen sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Blutbildung feststellen. Auch ergaben sich keine Anhaltspunkte für Leber- oder Nierenschäden

Die allgemeine Verträglichkeit war hervorragend: Bei keinem der 300 Diabetiker wurden Magen-Darm-Beschwerden oder allergische Hauterscheinungen festgestellt" (52).

Im April 1969 kamen Glibenclamid-Präparate zunächst unter der Bezeichnung "Daonil" (HOECHST) und "EUGLUCON" (BOEHRINGER, Mannheim) in den Handel, bis beide Firmen gemeinsam das "EUGLUCON 5" auslieferten.

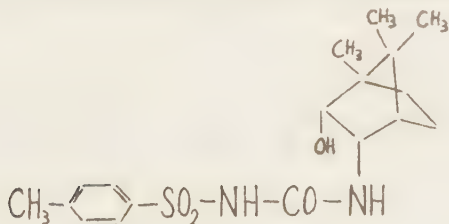
Nach der breiten klinischen Anwendung des Glibenclamids ist - wie bereits angedeutet - gehäuft über die nach einer Latenzzeit von 3 - 6 Wochen auftretenden Hypoglykämien berichtet worden. Als sogar auf dem 76. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin im Jahre 1970 zwei tödlich endende Hypoglykämien bekannt wurden (53), sah sich die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft veranlaßt, am 1. August 1970 im "Deutschen Ärzteblatt" auf diese Hypoglykämieeigung hinzuweisen und zur Vorsicht bei der Therapie mit dieser Substanz zu mahnen (54).

Die Ärzte lernten sehr rasch, dieses therapeutische Problem zu beherrschen; das Glibenclamid ist zu einer der wertvollsten Substanzen der oralen Diabetestherapie geworden (Dosierung: 2,5 - 15 mg/die).

Klinisch-experimentelle Untersuchungen haben ergeben, daß sich das Glibenclamid sowohl gegenüber dem Tolbutamid als auch gegenüber den neueren Sulfonylharnstoffderivaten Glibornurid, Glisoxepid und Gliquidon durch eine unterschiedliche Insulinsekretionsdynamik auszeichnet. Die Insulinausschüttung nach Glibenclamid ist charakterisiert durch einen verzögerten Anstieg, ein deutliches - über einen längeren Zeitraum anhaltendes - blutzuckerwirksames plateauartiges Maximum sowie einen verzögerten Abfall, während die älteren SuH und auch die drei übrigen Vertreter der SuH der II. Generation einen steileren Anstieg mit recht bald einsetzendem stärkeren Abfall zeigen.

Die kombinierte Gabe von Glibenclamid und Glukose, also zwei Sekretionsreizen für das Pankreas, führt zu einem viel stärkeren Ansteigen des Plasma-Insulinspiegels als die kombinierte Gabe von Tolbutamid und Glukose. Dies ist ein Hinweis auf die Erhöhung der Sensitivität der Glukoserezeptoren der Beta-Zellen im Pankreas durch Glibenclamid; solches Verhalten wird auch als Erhöhung der sogenannten Glukosefreundlichkeit der Beta-Zellen bezeichnet (Ernst Friedrich PFEIFFER [geb. 1922], Sotirios KAPTIS [geb. 1938], Gerhard ROTHENBUCHNER [geb. 1929] u. a.). Diese Erhöhung der Glukosefreundlichkeit macht sich in der Therapie des Diabetes mellitus in sehr erwünschter Weise bemerkbar: Bei jeder Nahrungsaufnahme kommt es unter der Wirkung von Glibenclamid zu einem jeweils erneuten Anstieg des Plasma-Insulinspiegels. Es wird somit das physiologische Verhalten der Insulinfreigabe durch das Pankreas nachgeahmt. Der letztgenannte Effekt ist beim Glibornurid, Glisoxepid und Gliquidon nur angedeutet, so daß sie sich in dieser Beziehung vom Tolbutamid nur geringfügig unterscheiden (Günther LAMBRECHT [geb. 1941], Ernst MUTSCHLER [geb. 1931] u. a.).

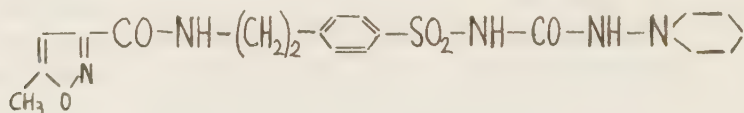
Das Glibornurid (Versuchsbezeichnung: Ro 6 - 4563) wurde in den Laboratorien der Firma "HOFFMANN-La ROCHE & Co. A.G. Basel und Grenzach" entwickelt. Die Anfänge gehen bis in das Jahr 1967 zurück. Damalige pharmakologische Prüfungen ließen günstige Resultate hinsichtlich der akuten bzw. chronischen Toxizität erkennen. Seit 1967 vorgenommene klinisch-pharmakologische Untersuchungen ergaben eine ähnliche Stoffwechselbeeinflussung wie das Tolbutamid;



Glibornurid (Ro 6-4563, Glutril®)

Glibornurid besitzt jedoch eine 40 - 60fach stärkere hypoglykämische Wirkung (55). Das Glibornurid (56) befindet sich seit 1972 unter der Bezeichnung "Glutril" im Handel. Es erwies sich bis heute als gut verträgliches und wirksames orales Antidiabetikum; die Dosierung wird mit 12 - 75 mg/die angegeben.

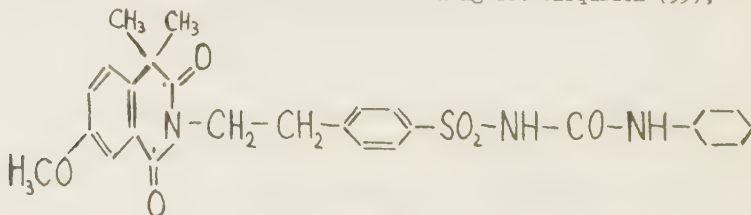
Auf der Suche nach beta-zytotropen Substanzen, mit denen auch der Erwachsenen- und Altersdiabetiker mit erschöpfter Insulinproduktion noch befriedigend eingestellt werden kann, sind von der "SCHERING AG, Berlin und Bergkamen" und von "BAYER, Leverkusen" ebenfalls unzählige Sulfonylharnstoffderivate untersucht worden. Ihre Testsubstanz BS 4231 zeigte eine starke blutzuckersenkende Wirkung bei guter Verträglichkeit.



Glisoxepid (BS 4231, Pro-Diaban[®])

Im Jahre 1974 wurde diese unter der chemischen Kurzbezeichnung Glisoxepid (57) bekanntgewordene Substanz als "Pro-Diaban" in die orale Diabetestherapie aufgenommen (Dosierung: 4 - 16 mg/die). Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus ist das Präparat zwischen Tolbutamid und Glibenclamid einzuordnen. Die Wirkungsintensität liegt dem Glibenclamid näher (58).

Als neuestes beta-zytotropes Medikament darf das "Glurenorm" angesehen werden. Seine chemische Kurzbezeichnung ist Gliquidon (59),



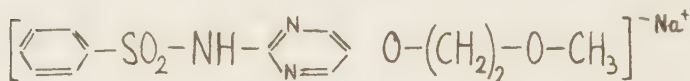
Gliquidon (AR-DF 26, Glurenorm[®])

es ist unter der Prüfbezeichnung AR-DF 26 bzw. AR 3-ARDF 26 von der Firma "Dr. Karl THOMAE GmbH, Biberach/Riß" tierexperimentell erprobt und anschließend zur klinischen Prüfung freigegeben worden. Seit 1975 ist dieses Präparat im Handel. Im Stoffwechselverhalten gleicht es dem Glibornurid bzw. Glisoxepid und wird ebenfalls im mg-Bereich dosiert (60).

3.4. Sulfonamidopyrimidine

In den Laboratorien der Firmen "Farbenfabrik BAYER, Leverkusen" und "SCHERING AG, Berlin" beschäftigte man sich im Jahre 1960 zunächst noch unabhängig voneinander mit antibakteriell wirkenden Sulfonamidpyrimidinen. Dabei ist die blutzuckersenkende Wirksamkeit einiger Derivate mit höheren Alkoxygruppen bemerkt worden. Daraufhin richteten die Forscher ihr besonderes Augenmerk auf blutzuckersenkende Verbindungen dieser Stoffklasse, wobei ein reger Erfahrungsaustausch zwischen beiden Firmen stattfand.

Von den mehr als 400 synthetisierten und tierexperimentell untersuchten Verbindungen ist das 2-Benzolsulfonamido-5-(beta-methoxy-äthoxy)-pyrimidin (Glykodiazin) als wirksamste und mit den wenig-



Glykodiazin-Na

sten Nebenwirkungen behaftete Substanz ausgewählt worden. Nach gründlichen toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen konnte im Herbst des Jahres 1961 von beiden Firmen diese Substanz unter den Prüfbezeichnungen SH 717 und BS 717 zur klinischen Erprobung freigegeben werden.

Die klinische Erprobung ist übereinstimmend günstig verlaufen (Erich GERHARDS [geb. 1927], K. GUTSCHE, Hans MEILER [geb. 1914] u.a.). In seiner Wirkung und Nebenwirkung entspricht es weitgehend dem Tolbutamid. Eine Kreuzallergie zu den Sulfonylharnstoffen besteht nicht, so daß bei (seltenen) allergischen Reaktionen diese Medikamente untereinander ausgetauscht werden können. Es besitzt keine paraständige Amino-Gruppe und demzufolge auch keine bakteriostatische Wirkung.

Seit dem 15. 5. 1964 befindet sich das Natrium-Salz des Glykodiazin unter der gemeinsamen Bezeichnung "Redul" ("SCHERING" und "BAYER") im Handel.

4. University Group Diabetes Program Study

In den Vereinigten Staaten von Nordamerika, in denen eine strenge Arzneimittelgesetzgebung besteht, ist in den Jahren 1960 bis 1970 die sogenannte UGDP-Studie (University Group Diabetes Program Study) durchgeführt worden (61). Diese Studie beschäftigte sich mit der Auswirkung der verschiedenen Therapieformen des Diabetes mellitus auf die diabetischen Gefäßschäden und erfaßte insgesamt über 1000 Diabetiker, die randomisierend den folgenden Therapieformen zugeteilt worden waren:

- a) Diät + Placebo,
- b) Diät + 1,5 g Tolbutamid,
- c) Diät + Standarddosis Insulin,
- d) Diät + variable Dosis Insulin und
- e) Diät + 100 mg Phenformin.

Namhafte amerikanische Kliniker kamen während der UGDP-Studie zu dem Schluß, daß die Behandlung mit Tolbutamid und Phenformin verglichen mit den übrigen Therapieformen des Diabetes mellitus zu einem öfteren Auftreten von kardiovaskulären Todesfällen führe. Aufgrund dieses Ergebnisses ist im Jahre 1970 die UGDP-Studie vorzeitig abgebrochen worden. Außerdem gaben die amerikanische Diabetesgesellschaft und die Food and Drug Administration die Empfehlung, orale Antidiabetika nur dann zu verordnen, wenn der Patient die Insulinbehandlung ablehnt bzw. diese aus anderen Gründen nicht möglich ist.

In Europa ist der Aussagewert dieser Studie sogleich vielfach angezweifelt worden; es sind so viele berechtigte Kritiken vorgebracht worden, so daß auch in den USA die oben genannte Empfehlung wieder zurückgezogen wurde. Von den vielen Argumenten gegen die UGDP-Studie möchte ich nur die wichtigsten nennen: Die in dieser Studie praktizierte zufällige Zuordnung (Randomisierung) von Patienten mit dem gleichen Schweregrad des Diabetes mellitus zu den verschiedenen Behandlungsgruppen ist bei der Prüfung von Antidiabetika nicht statthaft und muß zwangsläufig zu schlechten Ergebnissen führen. Inzwischen ist auch bekannt geworden, daß in der Tolbutamidgruppe Patienten mit Ri-

sikofaktoren von vornherein gehäuft vertreten waren. Unverständlich ist auch, daß in dieser Studie ein so wichtiger Faktor gerade in bezug auf die Gefäßschäden, das Rauchen, nicht berücksichtigt wurde (62).

Eine Lehre können wir dennoch aus der UGDP-Studie ziehen: Die Einhaltung des Indikationsgebietes einer jeden Therapieform des Diabetes mellitus ist von größter Wichtigkeit.

5. Zusammenfassung

Überblicken wir den mühsamen Weg der wissenschaftlichen Erforschung und klinischen Anwendung der oralen Antidiabetika, so erkennen wir, daß er keineswegs geradlinig verlaufen ist. Perioden größerer Aktivität haben sich mit solchen geringerer abgelöst.

Mit der Entdeckung des Insulins schienen zunächst alle Probleme gelöst zu sein. Doch schon bald war man bemüht, das Los der Diabetiker, deren Krankheit bis heute nicht heilbar ist, wenigstens durch eine angenehmere Applikationsform des Medikamentes zu erleichtern. Alle Versuche, das Insulin auf andere Weise als durch Injektionen dem Organismus in wirksamer Form zuzuführen, schlugen fehl. Aus diesem Grunde bemühten sich die Wissenschaftler, andere Pharmaka für die orale Diabetestherapie zu finden.

Die mit der klinischen Anwendung des "Synthalin" (FRANK, NOTHMANN und WAGNER) im Jahre 1926 geweckten Hoffnungen erwiesen sich nach kurzer Zeit als trügerisch. Die blutzuckersenkende Wirkung dieser Substanz war durch zu große Toxizität erkauft worden. Dieser Mißerfolg lähmte für längere Zeit die Erforschung bzw. therapeutische Anwendung anderer blutzuckersenkender oral zu verabreichender Substanzen.

Die Anfang der 40er Jahre von JANBON gemachten Beobachtungen der Blutzuckersenkung der Sulfonamidsubstanz "IPTD" und die anschließende genaue wissenschaftliche Erforschung der blutzuckersenkenden Wirkung bestimmter Sulfonamide durch LOUBATIÈRES sind in der Fachwelt kaum beachtet worden.

Bis Mitte der 50er Jahre galt BERTRAMS Einschätzung aus dem Jahre 1928:

"Alle Versuche, die parenterale Insulinbehandlung durch gleichwertige perorale Methoden zu ersetzen, sind als gescheitert zu betrachten" (63).

Im Jahre 1954 erhielten die beiden am Berliner Auguste-Viktoria-Krankenhaus arbeitenden Ärzte FRANKE und FUCHS unter der Versuchsbezeichnung BZ 55 ein neues Sulfonamid für die Chemotherapie. Eigen-

artige Nebenwirkungen sind von ihnen als Hypoglykämien erkannt worden. Diesen beiden Ärzten gebührt das große Verdienst, die blutzuckersenkende Wirkung des BZ 55 nicht als Nebenwirkung abgetan zu haben, sondern in dieser Wirkung eine Anwendungsmöglichkeit in der oralen Diabetestherapie zu sehen. Ihre über diese Substanz am 7. Oktober 1955 in der "Deutschen Medizinischen Wochenschrift" veröffentlichte Arbeit: "Ein neues antidiabetisches Prinzip", fand einen ungeheuer starken Widerhall in der internationalen Fachwelt und ging als klassische Arbeit in die Medizinhistorik ein.

Wenige Monate nach dem Bekanntwerden der therapeutischen Nutzung der blutzuckersenkenden Wirkung bestimmter Sulfonamidderivate fanden die Biguanide ihre Renaissance. Diese neuerliche Biguanid-Forschung nahm ihren Ursprung in den USA (SHAPIRO, FREEDMANN u. a.).

Nach der klinischen Anwendung der gut verträglichen Biguanid-Retardpräparate Anfang der 60er Jahre sind bis zur Entwicklung des sehr potenten Glibenclamid (HB 419) im Jahre 1966 keine wesentlichen Neuerungen auf dem Gebiet der oralen Diabetestherapie bekannt geworden. Mit der Einführung dieser Substanz in die orale Diabetes-therapie im Jahre 1969 begann die Ära der bereits bei einer im mg-Bereich liegenden Dosierung blutzuckersenkend wirkenden Sulfonylharnstoffderivate.

6. Anmerkungen

- 1) G. STÖTTER (209) S. 756
- 2) P. MINKUS und P. DIETERLE (155) S. 821
- 3) F. UMBER (217) S. 112
- 4) D. MAIER-WEINERTSGRÜN (130) S. 1400
- 5) E. FRANK, R. STERN und M. NOTHMANN (71) S. 356
- 6) F. BERTRAM (25) S. 1211
- 7) E. FRANK, M. NOTHMANN und A. WAGNER (68) S. 2101
- 8) O. MINKOWSKI (154) S. 2107
- 9) O. MINKOWSKI (154) S. 2107
- 10) E. FRANK, M. NOTHMANN und A. WAGNER (68) S. 2102
- 11) O. MINKOWSKI (154) S. 2107
- 12) R. PRIESEL und R. WAGNER (174) S. 889
- 13) E. FRANK, M. NOTHMANN und A. WAGNER (68) S. 2107
- 14) P. MORAWITZ (161) S. 572 - 573
- 15) E. FRANK (67) S. 612
- 16) DAVID (59) S. 474
- 17) G. EISMAYER (62) S. 862
- 18) H. H. DALE und H. W. DUDLEY (58) S. 163
- 19) D. MAIER-WEINERTSGRÜN (130) S. 1402
- 20) H. MALTEN (131) S. 1955
- 21) H. MEHNERT und W. SEITZ (148) S. 1056
- 22) H. MEHNERT (139) S. 470
- 23) H. MEHNERT und K. SCHÖFFLING (150) S. 261
- 24) W. CREUTZFELDT, F. KÜMMERLE und E. KERN (56) S. 549
- 25) R. BECKMANN (17) S. 1592
- 26) G. MOHNIKE (159) S. 1018
- 27) R. BECKMANN (17) S. 1590
- 28) R. BECKMANN (17) S. 1592
- 29) G. SEYDL (196) S. 1082
- 30) W. BERGER und G. R. CONSTAM (19) S. 447
- 31) W. BERGER und G. R. CONSTAM (19) S. 447
- 32) F. BERTRAM und G. MICHAEL (32) S. 156
- 33) C. L. RUIZ, L. L. SILVA und L. LIBESON publizierten in der Zeitschrift: Rev. soz. argent. biol. 6 (1930) 134 - 141

- 34) L. SAVAGNONE publizierte in der Zeitschrift:
Settima med. 29 (1941) 1005
- 35) H. SCHADEWALDT (183) S. 2620
- 36) A. LOUBATIÈRES (128) S. 174 - 177
- 37) W. CREUTZFELDT (53) S. 467
- 38) H. MEHNERT und K. SCHÖFFLING (150) S. 244
- 39) J. LA BARRE und J. REUSE publizierten in der Zeitschrift:
Arch. nêerl. physiol. 28 (1947) 475 - 480
- 40) F. BERTRAM, E. BENDFELD und H. OTTO (30) S. 25
- 41) H. KLEINSORGE (106) S. 750
- 42) H. J. FUCHS, W. MICHEL und H. K. FOERDER (74) S. 1290
- 43) H. FRANKE und J. FUCHS (72) S. 1449
- 44) H. FRANKE und J. FUCHS (72) S. 1452
- 45) H. W. BANSI (10) S. 276
- 46) H. W. BANSI (10) S. 277 - 279
- 47) H. W. BANSI (10) S. 279
- 48) A. BÄNDER, W. CREUTZFELDT u. a. (12) S. 826
- 49) H. MEHNERT und B. MEHNERT (146) S. 1328
- 50) G. MOHNIKE (157) S. 124
- 51) H. MEHNERT und E. REISNER (147) S. 1378 - 1384
- 52) H. MEHNERT und E. KARG (142) S. 823
- 53) H. GOTTESBÜREN, H. GERDES und K. P. LITTMANN (81) S. 433 - 435
- 54) Dtsch. Ärzteblatt 64 (1970) S. 2371
- 55) H. HAMMERL, W. HENK u. a. (88) S. 449
- 56) Glibornurid ist chemisch: 1-(2-endo-Hydroxy-3-endo-bornyl)-3-(p-tolyl-sulfonyl)-Harnstoff
- 57) Glisoxepid ist chemisch: 1-(Hexahydro-1-H-azepin-1-yl)-3-{p-[2-(5-methyl-isoxazol-3-carboxamido)-äthyl]-phenylsulfonyl}-Harnstoff
- 58) W. GROSS (82) S. 1511
- 59) Gliquidon ist chemisch: 1-cyclohexyl-3-{p-[2-(3,4-dihydro-7-methoxy-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-2-(1H)-isochinolyl)-äthyl]-phenyl}-sulfonyl}-Harnstoff
- 60) Th. ZILKER, L. LÜDERS und P. BOTTERMANN (231) S. 1421
- 61) A. TEUSCHER (216) S. 848
- 62) H. MEHNERT (139) S. 470
- 63) F. BERTRAM (25) S. 1213

7. Literaturverzeichnis

- 1) ACHELIS, J. D., E. HAACK und K. HARDEBECK
Über neue blutzuckersenkende Substanzen, (Bericht über die
22. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft vom
4. - 7.9.1955),
Arch. exper. Path. Pharmac. 228 (1956) 163 - 165
- 2) ACHELIS, J. D. und K. HARDEBECK
Über eine neue blutzuckersenkende Substanz.
Dtsch. med. Wschr. 80(1955) 1452 - 1455
- 3) ACKERKNECHT, ERWIN H.
Geschichte und Geographie der wichtigsten Krankheiten.
Stuttgart 1963
- 4) ACKERKNECHT, ERWIN H.
Kurze Geschichte der Medizin.
Stuttgart 1967
- 5) ADAM, A.
Über Insulinersatz durch Synthalin bei schwerem Diabetes
mellitus.
Med. Klin. 23 (1927) 1218
- 6) ADLER, A.
Über Nebenwirkungen des Synthalins und ihre Beseitigung.
Klin. Wschr. 6 (1927) 493 - 494
- 7) ANGSTER, H.
Klinische Erfahrungen mit Nadisan.
Med. Klin. 36 (1957) 422 - 424
- 8) ARNDT, H. J., E. MÜLLER und E. SCHEMANN
Experimentelle Beiträge zur Frage der Synthalinwirkung.
Klin. Wschr. 6 (1927) 2283 - 2287
- 9) AUMÜLLER, W., A. BÄNDER u. a.
Ein neues hochwirksames orales Antidiabetikum,
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 16 (1966) 1640 - 1641
- 10) BANSI, H. W. (Hrsg.)
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten, 18. Tagung in Bad Homburg
(3. - 5. Oktober 1955).
Stuttgart, 1956
- 11) BÄBLER, M.
Diabetes mellitus und Adipositas: Monotherapie mit Biguaniden.
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973) 641 - 645
- 12) BÄNDER, A., W. CREUTZFELDT u. a.
Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit D 860.
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 823 - 846 und 887 - 906

- 13) BÄNDER, A., A. HÄUSSLER und J. SCHOLZ
Ergänzende pharmakologische Untersuchungen über Rastinon.
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 1557 - 1564
- 14) BÄNDER, A. und J. SCHOLZ
Spezielle pharmakologische Untersuchungen mit D 860.
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 889 - 891
- 15) BASTLHART, J.
Gesichtspunkte zur heutigen Diabetestherapie.
Münch. med. Wschr. 100 (1958) 133
- 16) BARTH, H.
Vorläufige Mitteilung über blutzuckersenkende Eigenschaften von Sulfonylharnstoffen.
Pharmazie, Berlin 10 (1955) 549 - 550
- 17) BECKMANN, R.
Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide.
Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 1589 - 1594
- 18) BENDER, Th.
Zur Diabetesbehandlung mit Guabeta.
Med. Klin. 49 (1954) 1479 - 1480
- 19) BERGER, W. und G. R. CONSTAM
Perorale Behandlung des Diabetes mellitus mit Medikamenten von verschiedenem Wirkungsmechanismus.
Schweiz. med. Wschr. 97 (1967) 444 - 450
- 20) BERGER, W., G. R. CONSTAM und W. SIEGENTHALER
Die Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus mit Biguaniden.
Schweiz. med. Wschr. 96 (1966) 1335 - 1342
- 21) BERINGER, A. und A. LINDNER
Zur Frage des Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonamide.
Wien. klin. Wschr. 68 (1956) 316 - 322
- 22) BERNHARD, H.
Orale Behandlung des Diabetes mellitus mit Glycodiazin.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 14 (1964) 411 - 412
- 23) BERNHARD, H.
Ergebnisse der Biguanidtherapie beim Diabetes mellitus.
Med. Klin. 56 (1961) 883 - 885
- 24) BERTRAM, F.
Zum Wirkungsmechanismus des Synthalins.
Dtsch. Arch. klin. Med. 158 (1928) 76
- 25) BERTHOLD, H.
Über die medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 7 (1928) 1209 - 1214

- 26) BERTRAM, F.
Die Behandlung des Diabetes mellitus mit kleinen
Dosen von Guanidinderivaten,
Med. Klin. 24 (1928) 1229 - 1232
- 27) BERTRAM, F.
Die neuzeitliche Therapie des Diabetes mellitus,
(Diskussionsbemerkungen auf dem 4. Bayrischen Inter-
nistenkongreß in Nürnberg vom 16. - 18. 3. 1956).
Med. Klin. 51 (1956) 1006
- 28) BERTRAM, F.
Ergebnisse einer dreijährigen oralen Therapie des
Diabetes mellitus.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 8 (1958) 427 - 430
- 29) BERTRAM, F., E. BENDFELDT und H. OTTO
Über ein wirksames perorales Antidiabetikum (BZ 55).
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 1455 - 1460
- 30) BERTRAM, F., E. BENDFELDT und H. OTTO
Derzeitiger Stand der oralen Diabetesbehandlung.
Schweiz. med. Wschr. 87 (1957) 25 - 30
- 31) BERTRAM, F. und J. KUNTZE
Aktuelle Diabetesfragen.
Stuttgart 1957
- 32) BERTRAM, F. und G. MICHAEL (Hrsg.)
1. Internationales Biguanid-Symposium 1960 in Aachen.
Stuttgart 1960
- 33) BEYER, G.
Ergebnis der Diabetesbehandlung mit Glucophage retard.
Therap. Gegenw., München 51 (1975) 681 - 683
- 34) BEYER, J., U. CORDES u. a.
Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 22 (1972) 2167 - 2172
- 35) BEYER, J., K. SCHÖFFLING u. a.
Fortschritte der Diabetes-Therapie durch Behandlung mit
Glibenclamid und Phenformin.
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 728 - 733
- 36) BISCHOFF, F., M. SAHYUN und M. L. LONG
Guanidine structure and hypoglycemia.
J. biol. chem., 81 (1928) 325 - 349
- 37) BLATHERWICK, N. R., M. SAHYUN und E. HILL
Some effects of synthalin on metabolism.
J. biol. chem., 75 (1927) 671 - 683

- 38) BOTTERMANN, P., A. SOUVATZOGLU u. a.
Vergleichende Untersuchungen zur betazytotropen Wirkung
von Glibornuride, einem neuen Sulfonylharnstoffderivat,
und Tolbutamid.
Klin. Wschr. 49 (1971) 769 - 770
- 39) BOVET, D. und P. DUBOST
Activité hypoglycémisante des aminobenzènesulfamidoal-
kythiodiazols. Rapports entre la constitution et l'acti-
vité pharmacodynamique.
C. R. Soc. Biol. Paris 138 (1944) 764 - 765
- 40) BRESGEN, C.
Klinische Erfahrungen mit dem peroral wirksamen
Antidiabetikum BZ 55.
Med. Klin. 51 (1956) 1224 - 1227
- 41) BROGLIE, M., G. VOSS, u. a.
Erfahrungen bei langfristiger peroraler Behandlung
des Diabetes mellitus mit dem Sulfonylharnstoffpräparat
"Nadisan".
Medizinische, Stuttgart o. Jahrg. (1957) 1296 - 1298
- 42) CAMERINI-DAVALOS, R., A. MARBLE und H. F. ROOT
Clinical experience with Orinase.
Metabolism 5 (1956) 904 - 910
- 43) CAMERINI-DAVALOS, R., H. F. ROOT u. a.
Clinical experience with carbutamide (BZ 55).
Diabetes, N. Y. (1957) 74 - 77
- 44) CAMPANICCI, D.
Blutzuckersenkende Substanzen in der Therapie.
Med. Klin. 55 (1960) 309 - 312
- 45) CARSTENS, E.
Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet blutzuckersenkender
Substanzen.
Pharmazie, Berlin 12 (1957) 55
- 46) CHEN, K. K., R. C. ANDERSON und N. MAZE
Hypoglycemic Action of Sulfanilamido - cyclopropyl-
thiazole in Rabbits and its Reversal by Alloxan.
Proc. Soc. exp. Biol. 63 (1946) 483 - 486
- 47) CHRISTMANN, W.
Behandlung des Diabetes mellitus mit Glucophage.
Münch. med. Wschr. 109 (1967) 948 - 950
- 48) CHRISTOFFEL, P. und W. HEUNER
Kritische Betrachtung zur peroralen Diabetestherapie.
Münch. med. Wschr. 100 (1958) 144 - 146

- 49) CLARK, G. A.
Interrelation of parathyroids, suprarenals and pancreas.
J. Physiol. 58 (1923/24) 294 - 301
- 50) COLLIP, J. B.
Glucokinin.
J. biol. Chem., 57 (1923) 77
- 51) CONSTAM, G. R. und W. BERGER
Behandlung des Diabetes mellitus mit oral wirksamen
blutzuckersenkenden Medikamenten.
Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 2278 - 2280
- 52) CREUTZFELDT, W.
Orale Diabetestherapie mit Sulfonamidderivaten.
Münch. med. Wschr. 98 (1956) 1409 - 1413
- 53) CREUTZFELDT, W.
Diabetes und synthetische Antidiabetika.
Dtsch. med. J. 9 (1958) 467 - 471
- 54) CREUTZFELDT, W.
Orale Antidiabetika, (Vortrag auf der Sitzung der
Medizinischen Gesellschaft Marburg a.d.L. am 19.12.1960).
Klin. Wschr. 39 (1961) 657
- 55) CREUTZFELDT, W., U. DEUTICKE und H. D. SÖLING
Potenzierung der Wirkung von exogenem Insulin durch
D860 und DBV beim eviscerierten Tier.
Klin. Wschr. 39 (1961) 790 - 795
- 56) CREUTZFELDT, W., F. KÜMMERLE und E. KERN
Beobachtungen an vier Patienten mit totaler Duodenopankreatekto-
mie wegen eines Karzinoms des Pankreas.
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) 541 - 549
- 57) CREUTZFELDT, W. und H. SÜTTERLE
Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten des
Leber- und Diaphragma-Glykogens der Ratte unter Insulin
und D 860.
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 1574 - 1576
- 58) DALE, H. H. und H. W. DUDLEY
Der wirksame Bestandteil des Glukhorments,
Klin. Wschr. 7 (1928) 161 - 163
- 59) DAVID
Synthalin und Leberschädigung.
Dtsch. med. Wschr. 54 (1928) 473 - 474
- 60) DEPISCH, F.
Die Diätbehandlung des Diabetes mellitus.
Wien. klin. Wschr. 68 (1956) 348

- 61) EHRHART, G.
Über neue peroral wirksame blutzuckersenkende Substanzen,
Naturwissenschaften 43 (1956) 93
- 62) EISMAYER, G.
Zur Synthalinbehandlung des Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 11 (1932) 860 - 862
- 63) ENDERS, W.
Behandlung des adipösen Altersdiabetikers mit Silubin retard,
Münch. med. Wschr. 108 (1966) 1063 - 1068
- 64) ESKUCHEN, K.
Synthalinbehandlung des Diabetes mellitus, (Diskussions-
beitrag auf der Sitzung vom 10. Mai 1927 der Medizinischen
Gesellschaft Zwickau).
Klin. Wschr. 7 (1928) 238
- 65) EWALD, W., H. M. HARTMANN u. a.
Klinische Erfahrungen bei der Langzeitbehandlung des
Erwachsenendiabetes mit Glibornurid (Ro 6 - 4563).
Med. Klin. 68 (1973) 376 - 385
- 66) FERNER, H. und W. RUNGE
Die Langerhans'schen Inseln von Diabetikern nach Behandlung
mit dem oralen Antidiabetikum BZ 55.
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 331 - 333
- 67) FRANK, E.
Synthalin.
Med. Klin. 24 (1928) 563 - 566, 610 - 612 und 1218
- 68) FRANK, E., M. NOTHMANN und A. WAGNER
Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger
Wirkung.
Klin. Wschr. 5 (1926) 2100 - 2107
- 69) FRANK, E., M. NOTHMANN und A. WAGNER
Die Synthalinbehandlung des Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 52 (1926) 2067 - 2070 und 2108
- 70) FRANK, E., M. NOTHMANN und A. WAGNER
Über die experimentelle und klinische Wirkung des Synthalin B.
Klin. Wschr. 7 (1928) 1996 - 2000
- 71) FRANK, E., R. STERN und M. NOTHMANN
Die Guanidin- und Dimethylguanidin-Toxikose des Säugetiers
und ihre pathophysiologische Bedeutung.
Zschr. exper. Med., (....) 24 (1921) 341 - 370
- 72) FRANKE, H. und J. FUCHS
Ein neues antidiabetisches Prinzip.
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 1449 - 1452

- 73) FRERICH, H., U. DEUTICKE und W. CREUTZFELDT
Nebenwirkung der oralen Antidiabetika: Hypoglykämie,
Med. Klin. 68 (1973) 363 - 370
- 74) FUCHS, K. J., W. MICHEL und H. K. FOERDER
Klinische Erfahrungen mit dem Sulfonylharnstoff BZ 55,
Medizinische, Stuttgart o. Jahrg. (1957) 1290 - 1296
- 75) GEPTS, W.
Die histopathologischen Veränderungen der Langerhans'schen
Inseln und ihre Bedeutung in der Frage der Pathogenese des
menschlichen Diabetes,
Endokrinologie, Leipzig 36 (1958) 185 - 211
- 76) GERHARDS, E.
Über den Wirkungsmechanismus oraler Antidiabetika,
(Referat auf der Sitzung vom 23.1.1967 der Medizinischen
Gesellschaft Marburg/Lahn),
Klin. Wschr. 45 (1967) 1015
- 77) GERHARDS, E., H. GIBIAN und K. H. KOLB
Glycodiazin, eine neue blutzuckersenkende Substanz,
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 14 (1964) 394 - 402
- 78) GERNER, G.
Erfahrungen mit oralen Antidiabetika,
Münch. med. Wschr. 103 (1961) 645 - 646
- 79) GOTTESBÜREN, H.
Hypoglykämien unter der Behandlung mit oralen Antidiabetika.
Internist. prax. 14 (1974) 713 - 720
- 80) GOTTESBÜREN, H., H. GERDES und K. P. LITTMANN
Schwere Hypoglykämien nach Glibenclamid.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 76 (1970) 433 - 435
- 81) GRASSHEIM, K. und H. PETOW
Poliklinische Erfahrungen über die Behandlung Zucker-
kranker mit Synthalin.
Klin. Wschr. 6 (1927) 1647 - 1650
- 82) GROSS, W.
Klinische Erfahrungen mit Pro-Diaban[®] beim Diabetes
mellitus,
Münch. med. Wschr. 116 (1974) 1509 - 1512
- 83) GUSEK, W. und J. KRACHT
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Insel-
wachstum und acinoinsuläre Transformation,
Frankf. Zschr. Path. 70 (1959) 98 - 106
- 84) GUTSCHE, H.
Orale Diabetestherapie.
Dtsch. med. J. 23 (1972) 449 - 452

- 85) GUTSCHE, K., A. HARWART u. a.
Sulfonamidopyrimidine, eine neue Gruppe blutzuckersenkender Verbindungen.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 14 (1964) 373 - 376
- 86) HAACK, E.
Sulfanilyl- und Sulfonylcarbaminsäure Derivate und ihre blutzuckersenkende Wirkung,
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 8 (1958) 444 - 448
- 87) HAGEN, H.
Erfahrungen mit Redul, einem neuen oralen Antidiabetikum,
Med. Klin. 59 (1964) 1588 - 1590
- 88) HAMMERL, H., W. HENK u. a.
Dreijährige Erfahrungen mit dem Antidiabetikum Glibornurid (Glutril®),
Wien. med. Wschr. 124 (1974) 448 - 452
- 89) HARTL, H.
Welche Medikamente sollen in der Schwangerschaft nicht gegeben werden.
Med. Klin. 56 (1961) 1208
- 90) HASSLACHER, Ch. und P. WAHL
Häufigkeit und Schwere therapiebedingter Hypoglykämien bei Diabetikern.
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 1787 - 1789
- 91) HEINSEN, H. A., G. DEHN und H. HAGEN
Klinische Untersuchungen an Zuckerkranken mit Chlorpropamid,
Med. Klin. 53 (1958) 1685 - 1688
- 92) HEINSEN, H. A. und H. HAGEN
Kritisches zur peroralen Diabetestherapie,
Med. Klin. 51 (1956) 1217 - 1221
- 93) HEINZE, G.
Verträglichkeit hoher Dosen eines neuen, oralen Antidiabetikums.
Münch. med. Wschr. 116 (1974) 1093 - 1094
- 94) HESSE, E. und G. TAUBMANN
Die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den Zuckerstoffwechsel.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 142 (1929) 290 - 308
- 95) HIRSCH-MAMROTH, P. und G. PERLMANN
Orale Diabetestherapie.
Dtsch. med. Wschr. 53 (1927) 110
- 96) HOLT, C. v., L. v. HOLT u. a.
Chemische Ausschaltung der A Zellen der Langerhansschen Inseln,
Naturw. 41 (1954) 166 - 167

- 97) HÖPKER, W.
Zur Frage der Wirkungsweise der Biguanide beim Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 39 (1961) 588 - 590
- 98) HORBACH, L.
Über die Diabetes-Häufigkeit.
Münch. med. Wschr. 114 (1972) 202 - 203
- 99) HORNUNG, S.
Synthalin und Leberschädigung.
Klin. Wschr. 7 (1928) 69 - 70
- 100) HOUSSAY, B. A.
Action of sulphur compounds on carbohydrate metabolism and on diabetes.
Amer. J. med. Sci. 219 (1950) 353 - 367
- 101) ILLIG, H.
Unterschiede zwischen Rastinon und Invenol.
Münch. med. Wschr. 100 (1958) 177 - 119
- 102) JACOBI, J. und K. BRÜLL
Über unsere Erfahrungen mit der Synthalintherapie bei Diabetes mellitus.
Med. Klin. 23 (1927) 1017 - 1020
- 103) JANBON, N., J. CHAPAL u. a.
Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiodiazol.
Montpellier méd. 85 (1942) 441
- 104) KATSCH, G.
Ist Diabetes heilbar?
Münch. med. Wschr. 100 (1958) 1173 - 1176
- 105) KAUFMANN, E.
Chronische Synthalinschäden.
Med. Klin. 24 (1928) 1942 - 1945
- 106) KLEINSORGE, H(ellmut)
Bemerkungen zu den Arbeiten über N₁-sulfanilyl-N₂-n-butyl-carbamid als perorales Antidiabetikum.
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 750 - 751
- 107) KLEINSORGE, H(ellmut)
Zur Sulfonamidtherapie des Diabetes mellitus.
Med. Klin. 51 (1956) 1222 - 1224
- 108) KLEINSORGE, H(ellmut)
Blutzuckersenkung durch Sulfonamidverbindungen.
Zschr. ärztl. Fortb. 50 (1956) 407 - 411
- 109) KNICK, B., O. WENDT u. a.
Orale antidiabetische Mono- und Kombinationstherapie mit Glibenclamid und Biguaniden bei insuliniierten Diabetikern des Erwachsenentyps.
Med. Klin. 65 (1970) 109 - 112

- 110) KNOPF, E.
Hypoglykämische Nebenwirkungen bei der Therapie mit Sulfonamiden, (Diskussionsbeitrag auf der Kinderärztagung der DDR in Leipzig vom 13. - 15. April 1950),
Kinderärztl. Praxis, Leipzig o. Jahrg. (1950) 123 (Sonderheft)
- 111) KOPP, H.
Ergebnisse der Diabetestherapie mit Silubin retard.
Med. Klin. 66 (1971) 246 - 247
- 112) KRALL, L. P., R. F. BRADLEY und P. WHITE
Klinische Erfahrungen mit den Biguaniden, (Verhandlungsbericht des Internationalen Biguanid-Symposiums in Aachen 1960),
Stuttgart 1960, 86
- 113) KRALL, L. P. und R. CAMERINI-DAVALOS
Clinical trials with DBI, a new non-sulfonylurea oral hypoglycemic agent.
Arch. int. Med. 102 (1958) 25 - 31
- 114) KRALL, L. P., P. WHITE und R. F. BRADLEY
Clinical use of the biguanides and their role in stabilizing juvenile type diabetes.
Diabetes N. Y. 7 (1958) 468 - 477
- 115) KUHLMANN, F.
Perorale Diabetesbehandlung.
Med. Klin. 51 (1956) 1878 - 1881 und 1919 - 1921
- 116) LABHART, A.
Zur Frage der peroralen Antidiabetika.
Schweitz. med. Wschr. 87 (1957) 66-77
- 117) LACHNIT, V.
Über peroral wirksame blutzuckersenkende Sulfonamide.
Wien. klin. Wschr. 68 (1956) 146 - 150
- 118) L'AGE, M., J. STEHR und P. WAHL
Der Einfluß von Butylbiguanide auf das Verhalten der unveresterten Fettsäuren bei Normalpersonen und bei Diabetikern.
Klin. Wschr. 41 (1969) 659 - 662
- 119) LAMBRECHT, G. und E. MUTSCHLER
Therapie mit oralen Antidiabetika,
Pharmaz. Ztg., Berlin 119 (1974) 247 - 255
- 120) LANGECKER, H.
Der wirksame Bestandteil des Glukhorments.
Klin. Wschr. 6 (1927) 2238 - 2239, 7 (1928) 159 - 161
- 121) LAUBE, H.
Bericht über die 6. Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Diabetologie vom 23. - 25. 9. 1970 in Warschau/Polen.
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 1729 - 1730

- 122) LEIBBRAND, W. und A. LEIBBRAND-WETTLEY
Kompendium der Medizingeschichte.
München 1967, 2. Auflage
- 123) LEUBNER, H.
Bericht über die klinische Prüfung des Glycodiazins,
eines neuen oralen Antidiabeticums.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 14 (1964) 404 - 406
- 124) LEUBNER, H.
Klinischer Erfahrungsbericht über die Behandlung mit dem
oralen Antidiabetikum HB 419.
Wien. klin.Wschr. 81 (1969) 625 - 628
- 125) LEUBNER, H.
Ergebnisse der klinischen Prüfung des oralen Antidiabetikums
Glibornurid (Ro 6 - 4563).
Wien. med.Wschr. 123 (1973) 277 - 282
- 126) LICKINT, F.
Geschichtliche Betrachtung über die Zuckerkrankheit.
Münch. med. Wschr. 97 (1955) 1507 - 1510
- 127) LOUBATIÈRES, A.
Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiante du
p-aminobenzènesulfamidodithiodiazol (RP 2254).
Compt. rend. Soc. Biol., Paris 138 (1944) 766 - 767
- 128) LOUBATIÈRES, A.
Etude physiologique et pharmacodynamique de certains
dérivés sulfamidés hypoglycémiants.
Arch. intern. physiol., (...) 54 (1946) 174 - 177
- 129) LOUKOPOULOS, L., C. ATHITAKIS und G. BOUSWAROS
Hypoglykämisches Koma nach Verabreichung von D. 860.
Münch. med. Wschr. 99 (1957) 1456 - 1457
- 130) MAIER-WEINERTGRÜN, D.
Guanidinderivate beim Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 63 (1937) 1400 - 1402
- 131) MALTEN, H.
Perorale Diabetesmittel.
Münch. med. Wschr. 78 (1931) 1954 - 1955
- 132) MARK, Robert E.
Fragen allgemeiner und spezieller vergleichender Therapie.
Med. Klin. 54 (1959) 342 - 343
- 133) MASKE, H.
Blutzuckersenkende Sulfonamide.
Med. Klin. 50 (1955) 2083 - 2084
- 134) MASKE, H.
Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit D 860.
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 823 - 825

- 135) MEHNERT, H.
Der Einfluß eines neuen antidiabetisch wirksamen Sulfo-
namids auf die Darmflora.
Klin. Wschr. 34 (1956) 644 - 645
- 136) MEHNERT, H.
Über Wirkungsweise und Indikationsbereich oraler
Antidiabetika.
Dtsch. med. Wschr. 83 (1958) 1273 - 1278
- 137) MEHNERT, H.
Über die kombinierte orale Diabetestherapie, (Referat auf
der 65. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere
Medizin in Wiesbaden vom 6. - 9. 4. 1959).
Med. Klin. 54 (1959) 932
- 138) MEHNERT, H.
Orale Diabetestherapie,
Münch. med. Wschr. 108 (1966) 1070 - 1071
- 139) MEHNERT, H.
Differentialtherapie mit oralen Antidiabetika.
Internist 12 (1971) 468 - 475
- 140) MEHNERT, H.
Moderne medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus.
Med. Welt 26 (1975) 1571 - 1576
- 141) MEHNERT, H. und A. GEORGII
Zur Frage der Lebertoxizität oraler Antidiabetika,
Medizinische, Stuttgart o. Jahrg. (1959) 44 - 47
- 142) MEHNERT, H. und E. KARG
Glybenclamid (BB 419): Ein neues orales Antidiabetikum
der Sulfonylharnstoff-Reihe,
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 819 - 824
- 143) MEHNERT, H. und L. P. KRALL
Möglichkeiten und Grenzen der Diabetestherapie mit
Biguanidderivaten,
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 577 - 584
- 144) MEHNERT, H. und E. MAHRHOFER
Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit oralen Antidiabetika,
Med. Klin. 58 (1963) 65 - 69
- 145) Mehnert, H., E. MAHRHOFER und G. STERN
Zur Anwendung einer Retard-Form des Butylguanids in der
oralen Diabetestherapie,
Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 1316 - 1319
- 146) MEHNERT, H. und B. MEHNERT
Zur Frage der Anwendung von BZ 55 oder D 860 als orales
Antidiabetikum,
Münch. med. Wschr. 98 (1956) 1325 - 1328

- 147) MEHNERT, H. und E. REISNER
Untersuchungen zur Frage des sog. Spätversagens der
Sulfonylharnstofftherapie,
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 1378 - 1384
- 148) MEHNERT, H. und W. SEITZ
Klinische Erfahrungen mit dem blutzuckersenkenden
Biguanid DBI,
Münch. med. Wschr. 100 (1958) 1056 - 1059
- 149) MEHNERT, H. und W. SEITZ
Weitere Ergebnisse der Diabetesbehandlung mit blut-
zuckersenkenden Biguaniden.
Münch. med. Wschr. 100 (1958) 1849 - 1851
- 150) MEHNERT, H. und K. SCHÖFFLING
Diabetologie in Klinik und Praxis.
Stuttgart 1974, S. 239 - 282
- 151) MEILER, H.
Ergebnisse der Redul-Prüfung an 13.000 Diabetikern.
Ther. Berichte (Bayer) 37 (1965) 36 - 39
- 152) MELLINGHOFF, C. H.
Orale Diabetestherapie.
Med. Klin. 51 (1956) 1497 - 1502
- 153) MEYERHOF, O.
Die Energiemwandlung im Muskel (IV. Mitteilung),
Pflügers Arch. Physiol. 188 (1921) 114 - 116
- 154) MINKOWSKI, O.
Synthetische insulinähnliche wirkende Substanzen,
Klin. Wschr. 5 (1926) 2107
- 155) MINKUS, P. und P. DIETERLE
Welche Therapie ist gerechtfertigt in den Diabetesvor-
stadien.
Med. Klin. 68 (1973) 821 - 825
- 156) MINOT, A. S.
The mechanism of the hypoglycemia induces by guanidine.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 91 (1931) 295 - 297
- 157) MOHNIKE, G.
Stellungnahme zur peroralen Diabetestherapie,
Münch. med. Wschr. 99 (1957) 124
- 158) MOHNIKE, G.
Orale Diabetestherapie in klinischer Sicht, (Referat auf
der Sitzung vom 2. Juni 1959 der Berliner Gesellschaft
für klinische Medizin).
Münch. med. Wschr. 101 (1959) 2109

- 159) MOHNIKE, G.
Experimentelles und Klinisches zur Therapie des Diabetes mellitus mit Guanidinderivaten.
Münch. med. Wschr. 108 (1966) 1018
- 160) MOHNIKE, G., H. ULRICH und E. JUTZI
Untersuchungen zur Einstellbarkeit von Diabetikern auf D 860.
Klin. Wschr. 35 (1957) 845 - 848
- 161) MORAWITZ, P.
Unsere Erfahrungen mit Synthalin.
Münch. med. Wschr. 74 (1927) 571 - 574
- 162) MUNK, W.
Über die Behandlung adipöser Diabetiker mit Glucophage retard.
Zschr. Allg. med. 51 (1975) 681 - 683
- 163) MÜTING, D.
Die Wirkung eines Biguanids auf den Eiweißstoffwechsel und die Entgiftungsfunktion der Leber bei Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 1583 - 1586
- 164) MÜTING, D.
Über die Wirkung eines neuen Depot-Biguanids auf den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel beim Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 91 (1966) 939 - 946
- 165) NISSEL, W. und E. WIESEN
Behandlung des Diabetes mellitus mit Synthalin bei chirurgischen Komplikationen.
Klin. Wschr. 6 (1927) 734 - 736
- 166) NOORDEN, C. v.
Über eine neue, im Körper vorgebildete, antiglykosurisch wirkende Substanz (genannt: Glukhorment).
Klin. Wschr. 6 (1927) 1041 - 1043
- 167) NOORDEN, C. v.
Über den Stand der Glukhormentfrage.
Zschr. ärztl. Fortb. 24 (1927) 769 - 770
- 168) NOORDEN, C. v.
("In einem Vortrag ...").
Klin. Wschr. 7 (1928) 144
- 169) OTTO, H.
Erste Erfahrungen mit Biguanid-Verbindungen in der Therapie des Diabetes mellitus.
Medizinische, Stuttgart o. Jahrg. (1958) 1080 - 1082
- 170) PAPASPYROS, N. S.
The history of Diabetes mellitus.
Stuttgart 1964, 2. Aufl.

- 171) PETERS, G.
Synthetische Insulin-Ersatzmittel.
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 243 - 246 und 311 - 315
- 172) PFEIFFER, E. F. und H. DITSCHUNEIT
Aktuelle Probleme der Diabetestherapie.
Dtsch. med. Wschr. (1962) 2290 - 2298
- 173) POMERANZE, J.
A new hypoglycemic agent.
J. chin. Endocr. 17 (1957) 1011 - 1012
- 174) PRIESEL, R. und R. WAGNER
Das Synthalin in der Behandlung der kindlichen Zucker-
krankheit.
Klin. Wschr. 6 (1927) 884 - 889
- 175) RAPTIS, S.
Orale Antidiabetika der 1. und 2. Generation,
(Vortrag auf der 22. Deutschen Therapiewoche
in Karlsruhe, 29.8. - 5. 9.1970).
Münch. med. Wschr. 112 (1970) 1836
- 176) RAPTIS, S., G. ROTHENBUCHNER und E. F. PFEIFFER
Fortschritte in der Diabetestherapie.
Wien. med. Wschr. 121 (1971) 261 - 268
- 177) RECHENBERG, H. K. v.
Die perorale Diabetestherapie mit D 860.
Schweiz. med. Wschr. 87 (1957) 342 - 345
- 178) REINWEIN, H.
Über die therapeutische Verwendbarkeit des Galegin
bei Diabetikern.
Münch. med. Wschr. 74 (1927) 1794 - 1795
- 179) RENOLD, A. E., A. I. WINEGRAD u. a.
Studies on the action of certain sulfonylurea derivatives.
Metabolism, Baltimore 5 (1956) 757 - 767
- 180) ROBBERS, H. und F. SPECK
Die Nadisanbehandlung des Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 1278 - 1279
- 181) ROSTOSKI, O.
Über die Zunahme der Zuckerkranken.
Münch. med. Wschr. 100 (1958) 342 - 346
- 182) SADOW, H. S.
A fundamental approach to hypoglycemic therapy.
Metabolism 12 (1963) 333 - 345
- 183) SCHADEWALDT, H.
Die Entdeckung der Sulfonamide,
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 2617 - 2621

- 184) SCHADEWALDT, H.
Die Entdeckung der oralen Antidiabetika.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 2653 - 2656
- 185) SCHENK, E. G.
Über die Diabeteshäufigkeit, (Referat auf der XI. Wissenschaftlichen Ärztetagung in Nürnberg vom 25. - 27.11.1960).
Med. Klin. 56 (1961) 1146
- 186) SCHLIACK, V.
Diabetes - sozialmedizinisches Problem oder Einzel-
schicksal?
Münch. med. Wschr. 97 (1955) 852 - 854
- 187) SCHMITT, H., H. HÖHLER u. a.
Klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit des neuen oralen
Antidiabetikums Glibenclamid (HB 419).
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 824 - 829
- 188) SCHMITT-HALIN, E.
Invenolstoß-Therapie bei Diabetes mellitus.
Med. Klin. 52 (1957) 899 - 901
- 189) SCHÖFFLING, K.
Die Tablettenbehandlung der Zuckerkrankheit mit Sulfonyl-
harnstoffen, Sulfonamiden und Biguaniden.
Diabetiker 18 (1968) 251 - 259
- 190) SCHÖFFLING, K.
Stand der Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden,
Therap. Woche, Karlsruhe 18 (1968) 11 - 20
- 191) SCHÖFFLING, K., E. HAUPT u. a.
Neuere Erkenntnisse bei der Anwendung von blutzuckersenk-
enden Sulfonamiden der ersten und zweiten Generation.
Klin. Wschr. 51 (1973) 68 - 77
- 192) SCHÖFFLING, K., H. MEHNERT u. a.
Behandlung des Erwachsenendiabetes mit Glibornurid.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 915 - 919
- 193) SCHÖFFLING, K. und R. PETZOLD
Die orale Diabetestherapie.
Dtsch. Aerztebl. 69 (1972) 1113 - 1117
- 194) SCHRICKER, K. Th. und A. MPLIATIS
Zur oralen Therapie des Diabetes mellitus mit Sulfonyl-
harnstoffderivaten.
Med. Klin. 65 (1970) 1163 - 1165
- 195) SCHUMACHER, J. und H. SCHUMACHER
Einst und jetzt: 100 Jahre Diabetes mellitus.
Münch. med. Wschr. 98 (1956)
517 - 521, 581 - 585 und 601 - 604

- 196) SEYDL, G. und H. SCHULLERI
Zur Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguanid.
Med. Klin. 54 (1959) 1081 - 1082
- 197) SHAPIRO, L. S., V. A. PARRINO und S. L. FREEDMANN
Hypoglycemic agents.
J. Amer. Chem. Soc. 81 (1959) 2220, 3725 und 3728
- 198) SHAPIRO, L. S., A. N. WICK u. a.
Laboratory studies with phenformin.
Diabetes, N. Y. 9 (1960) 179 - 182
- 199) SIMMONNET, H. und G. TANRET
Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galéguine.
Bull. soc. chim. bio. Pari 9 (1927) 908 - 927
- 200) SLOTTA, K. H. und R. TSCHESCHE
Die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanide.
Ber. dtsh. chem. Ges. 62 B (1929) 1398 - 1405
- 201) STAUB, H.
Experimentelle Untersuchungen über Synthalinwirkung.
Zschr. klin. Med., (....) 108 (1928) 607 - 658
- 202) STAUB, H. und A. JETZLER
Zum Synthalinmechanismus.
Zschr. klin. Med. (....) 112 (1930) 1 - 18
- 203) STAUB, H. und O. KÜNG
Zum Synthalinmechanismus.
Klin. Wschr. (1928) 1365 - 1366
- 204) STEIGERWALD, F.
Perorale Diabetestherapie.
Med. Klin. 45 (1950) 973
- 205) STERNE, J.
Dimethylbiguanide in der Behandlung von Diabetes mellitus.
Dtsch. Ges. wes. 18 (1963) 1046
- 206) STERNE, J.
Bericht über die fünfjährige Erfahrung mit Dimethylbiguanid
in der Diabetestherapie.
Wien. med. Wschr. 113 (1963) 599 - 602
- 207) STÖTTER, G.
Indikationen und Ergebnisse der oralen Diabetesbehandlung.
Dtsch. med. Wschr. 83 (1958) 1256 - 1260
- 208) STÖTTER, G.
Neue Gesichtspunkte der Pharmakotherapie des Diabetes
mit Sulfonylharnstoffen.
Münch. med. Wschr. 100 (1958) 1069 - 1073

- 209) STÖTTER, G.
Diabetes mellitus - neue Gesichtspunkte und moderne Therapie,
Münch. med. Wschr. 103 (1961) 755 - 758, 816 - 820 u. 848 - 853
- 210) STÖTTER, G.
Hypoglykämien nach Behandlung mit Glibenclamid.
Münch. med. Wschr. 112 (1970) 2192 - 2194
- 211) STRATMANN, F. W.
Über Spätversager bei der peroralen Diabetestherapie.
Med. Klin. 52 (1957) 589 - 591
- 212) STRAUSS, H.
Zur Frage der Synthalinwirkung bei Diabetikern.
Med. Klin. 23 (1927) 117 - 120
- 213) STRAUZENBERG, S. E. und H. HALLER
Klinische Indikationen und Kontraindikationen für die perorale
Behandlung der Diabetiker mit Sulfonylharnstoffpräparaten.
Zschr. inn. Med., Leipzig 14 (1959) 528 - 533
- 214) STRAUZENBERG, S. E., H. HALLER und H. MEYER
Zur Problematik des Spätversagens der peroralen Diabetes-
therapie mit Sulfonylharnstoffpräparaten.
Schweiz. med. Wschr. 95 (1965) 628 - 636
- 215) SZCEKLIK, E.
Über die toxischen Nebenwirkungen des Synthalins.
Wien. klin. Wschr. 39 (1927) 1075 - 1076
- 216) TEUSCHER, A.
Sind orale Antidiabetika unwirksam oder gar gefährlich?
Schweiz. med. Wschr. 102 (1972) 848 - 855
- 217) UMBER, F.
Die Stoffwechselkrankheiten.
München 1925, S. 39 - 115
- 218) UMBER, F.
Zur Synthalinbehandlung der Zuckerkranken.
Dtsch. med. Wschr. 53 (1927) 1121
- 219) UNDERHILL, F. D. und N. R. BLATHERWICK
Studies in carbohydrate metabolism. VII. The influence of
subcutaneous injections of dextrose and of calciumlactate
upon the blood sugar content and upon tetany after thyreoparathyroid-
ectomy.
J. Biol. Chem. 19 (1914) 119 - 126
- 220) UNGAR, G., S. L. FREEDMANN und L. S. SHAPIRO
Pharmacological studies of a new hypoglycemic drug.
Proc. Soc. exp. Biol. 95 (1957) 190 - 192

- 221) VONKENNEL, J. und J. KIMMIG
Versuche und Untersuchungen mit neuen Sulfonamiden.
Klin. Wschr. 20 (1941) 2 - 8
- 222) WALDMANN, K.
Agranulozytose nach BZ 55.
Med. Klin. 52 (1957) 1794 - 1796
- 223) WATANABE, C. K.
Studies in the metabolic changes by administration of
guanidine bases. I. Influence of injected guanidine
hydrochloride upon blood sugar content.
J. Biol. Chem., Baltimore 33 (1918) 253 - 265
- 224) WATANABE, C. K.
Studies in the metabolic changes by administration of
guanidine bases. V. The change of phosphate and calcium
content in serum guanidine tetany and the relation between
the calcium content and sugar blood.
J. Biol. Chem., Baltimore 36 (1918) 531 - 546
- 225) WEHLING, H.
Klinischer Bericht über 450 mit Rastinon (D 860) be-
handelte Diabetiker.
Münch. med. Wschr. 98 (1956) 1699 - 1703
- 226) WENDEROTH, H. und F. BALZERREIT
Zwei Agranulozytosefälle nach BZ 55.
Med. Klin. 53 (1958) 1560 - 1561
- 227) WILLIAMS, R. H. und B. W. TUCKER
Hypoglycemic actions of tolbutamide and carbutamide.
Metabolism 5 (1956) 801 - 806
- 228) WILLIAMS, R. H., J. M. TYBERGHEIN u. a.
Studies related to the hypoglycemic action of phenethylidiguamide.
Metabolism 6 (1957) 311 - 319
- 229) WOLFF, G.
Zur Therapie des Diabetes mellitus, (Diskussionsbemerkungen
auf dem IV. Internationalen Diabetes Kongreß in Genf vom
10. - 14. Juli 1961).
Münch. med. Wschr. 103 (1961) 2056 - 2058
- 230) ZAWACKI, F. und F. JUNG
Über neue blutzuckerwirksame Verbindungen.
Klin. Wschr. 35 (1957) 363 - 364
- 231) ZILKER, Th., L. LÜDERS und P. BOTTERMANN
Vergleichende Anwendung von Gliquidon und Tolbutamid
nach intravenöser Gabe.
Münch. med. Wschr. 117 (1975) 1421 - 1422

- 232) ZUNZ, E. und J. LA BARRE
Action de la d camm thyl ne diguanide sur la sécrétion
interne du pancréas.
Arch. int. Pharmacodyn. 34 (1928) 442 - 463
- 233) Zur oralen Diabetestherapie mit Glibenclamid, (Bekanntgabe
der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft).
Dtsch. Ärztebl. 64 (1970) 2371

7. Lebenslauf

Am 6. Oktober 1943 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Hermann Baacke und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Bopp, in Potsdam-Geltow geboren.

Von 1951 - 1959 besuchte ich die Grundschule in Geltow und anschließend die Erweiterte Oberschule in Potsdam, an welcher ich im Jahre 1963 das Abitur mit der Note "gut" absolvierte.

Nach Ableistung des Vorpraktikums am Bezirkskrankenhaus Potsdam begann ich im Jahre 1965 in Ost-Berlin an der "Humboldt-Universität" das Studium der Medizin. Das Staatsexamen bestand ich mit der Note "gut" im Juli 1971 und erhielt im gleichen Monat die Approbation als Arzt.

Von Oktober 1971 bis Juni 1973 arbeitete ich als Assistenzarzt für Innere Medizin am St. Josefs-Krankenhaus in Potsdam.

Am 17. Juni 1973 wurde ich in Ostdeutschland aus politischen Gründen verhaftet und vom Bezirksgericht Potsdam zu einer 3jährigen Haft verurteilt.

Seit Oktober 1975 lebe ich in der Bundesrepublik Deutschland.

Herrn Professor Dr. med. Dr. med. dent. W. Hoffmann-Axthelm
danke ich für die Überlassung des Themas und die jederzeit
gewährte Beratung und Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. med. H. Michel
für seine wertvollen Ratschläge und freundliche Beratung.

